脑与学习科学新视野译丛

董　奇／主编　周加仙／副主编

脑的争论：先天还是后天？

THE GREAT BRAIN DEBATE: NATURE OR NURTURE?

◎ 约翰 · E.道林／著

◎ 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室脑科学与教育应用研究中心／组织翻译

◎ 赵明　李光艳／译



教育科学出版社

ESPH Educational Science Publishing House

THE GREAT BRAIN DEB

NATURE OR NURTURE?

本书分别从脑的发育、成熟和老化三个不同时期，对脑研究的进展情况进行了详细的阐述。先天的遗传对脑的发育起着决定性的作用，那么是否可以说环境等非遗传因素在脑的早期发育中只是扮演着无足轻重的角色呢？我们是怎样产生和维持记忆的？神经元的可塑性是如何形成的？儿童的脑为什么比成人的脑的可塑性更强，成人的脑中的神经元能否再生？基因与行为之间的错综复杂的关系是否有定论？脑的老化过程中会出现哪些疾病？本书就以上问题展开论述，对已知的事实和存在的争论进行阐述与评论，给读者带来新知与启迪。“先天存在”还是“后天培养”这一主题贯穿始末，也体现了遗传、环境与行为三者之间错综复杂的关系。神经生物学的进展为学习科学的研究奠定了坚实的基础，它能够帮助我们更深刻地理解人脑，从而更好地推动学习科学领域的发展。

定价：22.80元



出 版 人：所广一
责任编辑：刘明堂
封面设计：徐丛巍

上架建议：心理学/教育理论

脑与学习科学新视野译丛

董　奇／主编　周加仙／副主编

脑的争论：先天还是后天？

THE GREAT BRAIN DEBATE: NATURE OR NURTURE?

教育科学出版社
·北　京·

出 版 人　所广一
责任编辑　刘明堂
版式设计　贾艳凤
责任校对　张　珍
责任印制　曲凤玲

图书在版编目（CIP）数据

脑的争论：先天还是后天？/（美）道林著；赵明，李光艳译. —北京：教育科学出版社，2011. 12
（脑与学习科学新视野译丛/董奇主编）
书名原文：The Great Brain Debate：Nature or Nurture?
ISBN 978-7-5041-5610-5

Ⅰ. ①脑…　Ⅱ. ①道…　②赵…　③李…
Ⅲ. ①脑科学—研究　Ⅳ. ①R338. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2011）第 218504 号

北京市版权局著作权合同登记 图字：010-2007-5731 号

脑与学习科学新视野译丛
脑的争论：先天还是后天？
NAO DE ZHENGLUN：XIANTIAN HAISHI HOUTIAN

出版发行	教育科学出版社		
社　址	北京·朝阳区安慧北里安园甲 9 号	**市场部电话**	010-64989009
邮　编	100101	**编辑部电话**	010-64989419
传　真	010-64891796	**网　址**	http://www.esph.com.cn
经　销	各地新华书店		
制　作	北京鑫华印前科技有限公司		
印　刷	北京中科印刷有限公司	**版　次**	2011 年 12 月第 1 版
开　本	169 毫米×239 毫米　16 开	**印　次**	2011 年 12 月第 1 次印刷
印　张	8. 5	**印　数**	1-3 000 册
字　数	140 千	**定　价**	22. 80 元

如有印装质量问题，请到所购图书销售部门联系调换。

Original English Title:

The Great Brain Debate: Nature or Nurture?

By John E. Dowling

◉ 约翰·E.道林／著

◉ 北京师范大学认知神经科学与学习
国家重点实验室脑科学与教育应用研究中心／组织翻译

◉ 赵明　李光艳／译

译丛总序

人脑是世界上最复杂的物质系统，它所具有的学习功能是其他一切生物无法比拟的。在人类学习的研究中，由于研究方法与手段的局限性，无论是古代东西方对学习的思辨，还是近现代流派纷呈的学习理论，都回避了对学习的器官——脑的探索，使学习的研究停留在外显的行为以及对内部心理机制的推测上。

随着脑科学的迅猛发展以及研究方法与工具的进步，人们日益重视脑、认知与学习之间的关系。学习科学研究者将真实情境中的学习作为研究对象，运用科学的研究方法，来理解人类学习过程中的认知活动及其神经机制，探讨学习、认知与发展的过程与本质。学习作为人类极其复杂的现象，只有整合不同学科的视野才能对其有完整、科学的认识，因此学习科学是多学科、跨学科的研究领域。

最先用科学的方法来研究脑与学习关系的是诞生于20世纪50年代中期的认知科学。认知科学是研究人、动物和机器的智能本质和规律的科学，研究内容包括知觉、学习、记忆、推理、语言理解、知识获得、注意、情感等统称为意识的高级心理现象。认知科学从诞生之日起，就从多学科的视角来研究学习。到20世纪70年代，认知科学家开始研究人类是怎样解决问题的，关注数学、科学、阅读和写作等学校教育教学中涉及的重要问题。他们发现专家与新手采用不同的方式来解决各种学习领域中的问题，认为专家与新手的区别是理解学习的第一步，“学习就是新手变为专家的过程”①，追踪这一过程中的思维变化可以研究学习的产生。20世纪90年代以后，认知科学转变了脱离学习情

① Bruer, J. B. (1993) Schools for Thought: A Science of Learning in the Classroom. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, p. 2.

境、关注静态知识的实验室研究方式，转而重视学习者的思维与求知过程。认知科学对表征、专家知识、问题解决和思维等的研究，成为学习科学的核心概念。经过20余年的发展，《学习科学杂志》于1991年创刊。2002年“国际学习科学协会”（*The International Society of the Learning Sciences*）成立。目前美国的西北大学、斯坦福大学等许多著名大学都设立了学习科学专业，从认知科学的角度来探究学生的学习。

在认知科学发展的同时，与此相关的另一门新兴学科也在形成之中。美国心理学家 *George Miller* 于20世纪70年代提出了“认知神经科学”一词，率先将脑科学和认知科学结合起来。在90年代“脑的十年”里，随着脑成像技术的发展以及 *Michael S. Gazzaniga*、*George Miller*、*Michael I. Posner* 等一批认知神经科学家卓有成效的研究，认知神经科学迅速发展起来。认知神经科学的研究任务在于阐明自我意识、思维想象和语言等人类认知活动的神经机制，研究脑是如何调用各层次上的组件，包括分子、细胞、脑组织区和全脑去实现自己的认知活动的。① 教育与认知神经科学结合起来的研究已成为当前国际上备受关注的新兴研究领域。1999年经济合作与发展组织启动了“学习科学与脑科学研究”项目，目的是在教育研究人员、教育决策专家和脑科学研究人员之间建立起密切的合作关系，通过跨学科的合作研究来探明与学习有关的脑活动，从而更深入地理解个体生命历程中的学习过程。2003年11月，“国际心智、脑与教育协会”成立，标志着科学界与教育界更加紧密地合作起来，共同研究人类学习与学习科学。

目前，许多国家的政府都采取了一系列重要措施，大力支持脑与学习科学的研究与应用工作，并将它作为国家科技与教育发展的重要议程。新世纪伊始，美国国家科学基金会就积极酝酿筹办学习科学研究中心以及学习科学孵化中心。从2003年起，美国国家科学基金将投入约1亿美元，正式建立6个学习科学中心以及若干个学习科学孵化中心。这些学习科学中心分别从生物、认知、计算机、数学、物理、社会科学、工程以及教育等多种学科交叉的角度来研究学习，甚至还涉及机器学习、学习技术以及所有有关学习的数学分析与模型的研究。日本政府也非常重视脑科学与教育的研究，日本文部科学省于2003年元旦启动了庞大的“脑科学与教育”研究项目。2004年，欧洲启动了由8个不同国家的实验室共同合作的研究项目“计算技能与脑发育”项目，研究计算能力的脑机制，并将研究成果运用于数学教育。这些研究组织与机构的创

① Gazzaniga，M. S.：《认知神经科学》，沈政等译，上海教育出版社，1998年。

立表明，无论在北美洲、欧洲，还是在亚洲，全方位、多层面的学习科学研究已经蓬勃地开展起来。

我国对学习的研究已有悠久的历史。在古代，人们把“学习”看作是包含“学”与“习”两个独立环节的过程。“学”是指人获得直接与间接经验的认识活动，兼有思的含义；“习”是指巩固知识、技能等实践活动，兼有行的意思。① 最早将“学”与“习”联系起来强调“学”与“习”之间内在联系的是孔子，他说：“学而时习之，不亦说（悦）乎!”（《论语·学而》）又说：“学而不思则罔，思而不学则殆。”（《论语·为政》）说明“学”是“习”的基础与前提，“习”是“学”的巩固与深化，在学习的过程中可以感受到愉悦的情绪体验，揭示了学习、练习、情绪、思维之间的关系。由此可见，我国古代把学习看作是学、思、习、行、情的总称，对学习的这种探讨已经触及了一个重要的科学研究问题：学习过程中认知、情绪、行为三者之间的统一关系。

20 世纪初期与中期，我国有一些学者出版了有关学习的论著，如杨贤江撰写的《学习法概论》(1923)、周冰原撰写的《学习观点与学习方法》(1950) 等。经过多年的发展，20 世纪 70 年代末到 80 年代初，开始形成了学习学的理论与实践研究，并出版了大量专著，学习学的研究在全国展开。1987 年 6 月，在南京召开的“全国第一届学习科学讨论暨讲习班”成为学习学研究历史上的一次重要会议。此后，全国学习学专业机构纷纷成立，并多次举办了全国性的学习学会议。学习学的理论与实践研究也有了新的进展。但是，目前学习学的研究仍然停留于行为研究与思辨层面，关注较多的是学生的学习心理研究、学习规律的观察与总结、学习经验的交流、学习方法的指导等方面，而对脑与学习的关系则探讨较少。

20 世纪 90 年代中后期，在当时国务院科技领导小组、国家科技部、教育部、自然科学基金委的支持下，我国开始重视脑科学与教育的研究，并多次举行专题研讨会。以脑科学研究为基础的学习科学才逐渐受到关注，并成立了专门的研究机构。2000 年，教育部在北京师范大学建立了认知科学与学习教育部重点实验室；2002 年，韦钰院士在东南大学发起成立了学习科学研究中心；2005 年，国家科技部在北京师范大学成立了“认知神经科学与学习”国家重点实验室；关注脑的学习功能与生理机制的学习科学研究受到了重视。

---

① 桑新民：《学习究竟是什么？——多学科视野中的学习研究论纲》，《开放教育研究》第 11 卷第 1 期，2005 年 2 月，第 8-9 页。

北京师范大学“认知神经科学与学习”国家重点实验室的主要目标是研究人类学习的脑机制，并将研究成果运用于学校的教育教学与学生的心理健康发展。我们从认知科学、认知神经科学的角度，围绕“学习与脑可塑性”这一核心问题，研究学习的一般机制和特殊规律，已经在认知能力的发展与促进，社会认知、行为的心理与神经机制，认知障碍，英语、汉语以及汉英双语表征的神经机制与学习方面取得了许多研究进展和突破。我本人也主持了国家攀登项目、国家杰出青年基金项目、科技部国际合作重点项目、教育部人文社科重大项目等重要课题，组织北京师范大学和国内外有关专家从多学科角度进行联合攻关，在脑与学习科学的研究方面取得了许多有价值的成果。

近年来，在各国的重视下，脑科学已经开始运用于教育，其取得的初步成果和出现的问题，对我国开展该方面的工作均有重要参考、借鉴意义。为此，我们决定组织“脑与学习科学新视野”译丛，根据我国学习科学研究与学校教育的需要，选择国际学习科学研究中最权威、最重要的研究成果介绍给教育科学工作者、决策者与实践者，尤其是有志于从事脑与学习科学研究的工作者。译丛中的书籍分别从认知科学和认知神经科学的角度来阐明学习科学。有些书籍是不同国际组织召集国际上资深科学家研讨而成；有些书籍勾勒出脑与学习科学的具体研究框架；有些书籍让大家了解脑与学习科学的最新研究进展。因此，本译丛最大的一个特点在于，其作者均为脑与学习科学研究领域的国际著名专家或者相关国际研究组织，这些书籍也都由国际知名出版社出版发行。原书作者的许多见解有助于我们更好地把握国际脑与学习科学发展的趋势与存在的争论，有助于促进我国脑与学习科学的研究工作。

值此译丛出版之际，我要对译丛中各著作的原作者和出版社表示谢意；我还要感谢教育科学出版社的同志细致、耐心的工作；感谢参与本译丛翻译的老师和研究生们所付出的辛勤劳动。同时，我还要借此机会感谢国务院科技领导小组、国家科技部、教育部、自然科学基金委长期以来对脑与认知神经科学方面基础研究和应用研究的大力支持。

我希望本套译丛将对我国脑与学习科学的研究以及学习科学研究人员的培养有积极的启示与帮助；我也希望本套译丛将对我国的教育决策、教育研究范式的改革、课程与教学设计带来有益的启示。

董 奇
2009 年 10 月 26 日
于北京师范大学

目　录

导 言

美国国会曾将20世纪90年代称为“脑的十年”，有些人认为21世纪将是“脑的世纪”。到那时生物学中的最后一个前沿领域，即对人的脑这一最为复杂的生物系统的认识将会取得突破性进展。在过去的50—100年间，神经科学领域已经取得了巨大的进展，这些进展可用来解释人类行为方面的许多问题。目前许多大学和学院正在开展交叉学科项目，探讨不同的学科和领域可以从神经科学中学习到哪些知识，同时会给神经科学带来哪些进展。1993年，我自哈佛大学开展“意识、脑和行为”的项目伊始便参与进来，之后又对该项目进行了1年的合作指导。这个项目吸引了来自哈佛大学医学院、法学院、神学院、商学院、教育学院和人文艺术学院的众多学者。他们代表了诸如哲学、音乐、英语、语言、人类学和历史科学领域，以及生物学、心理学和计算机科学领域。

许多例子可以说明神经科学对其他学科的影响。我可以列举两个例子，第一个例子，有关我们如何学习和记忆的研究已经证明：记忆很大程度上是可以重塑和创造的；错误的记忆也时有发生。这些发现从根本上改变了司法界对于目击者证词的看法。过去认为目击者可以真实地记录和记忆一个事件，但与之相反，我们现在意识到，我们记住的东西或对事件的感知往往依赖于许多因素，比如先前的经验、偏见、注意和想象等。尽管在每一个案例中，目击者对其所见都深信不疑，但是不同的目击者给出的描述却差异很大。

第二个例子是安慰剂效应。很久以来，这一现象被认为是没有任何生理基础的。如果一个患者服用糖丸后被告知该药物能够减轻疼痛的话，那么他自己将会感觉疼痛的确有所减轻。我们现在知道，疼痛的缓解是由于脑内内源性阿片样物质的释放引起的。目前所进行的药物实验均未采用设置类似但被认为无效的药物作为对照组。但是安慰剂效应无疑会显著地影响此类实验的结果。那

么我们怎么确定哪些药物是有效的，哪些又是无效的呢？这个问题对于药物治疗具有深远的意义。

神经科学的影响力有多深远呢？比如说，对发育中的脑的研究，能否告诉我们有关如何抚养或教育孩子的知识？有人对此持肯定态度，但也有人并不同意这样的观点。他们认为其中蕴含着高风险——例如，花费了几百万甚至上亿美元的公共项目“开端计划”（Head Start），与那些基于神经生物学的观点虽然相关，可这些用以佐证的神经生物学观点往往是孱弱的、有争议的或是过度阐释的。有观点认为，儿童的脑较成人的脑更具可塑性——这是真实存在的——因此0到3岁对于培养健康、快乐和聪明的儿童是至关重要的。最近，John Bruer所著的《0到3岁的错误》一书已经对这个极端的观点及其证据进行了批判。正如Bruer所提出的，0到3岁对于脑的发育非常重要，但是之后的岁月也依然重要。所有的发育不可能在3年之后都完全停止——事实上，脑会继续发育成熟直至18—20岁，我们将在后文进行阐述。

成人的脑情况如何？它的网络构成有多牢固？一旦损伤之后，它能否恢复，或者是否就只停留在损伤之前的样子？近期研究显示，成人的脑比我们过去所认为的更具有可塑性，但是到底会有多大的可塑性呢？基因对行为产生怎样的影响呢？基因和行为是怎样联系的呢？就此引起了许多争论，其中不乏偏激的观点。许多书就此进行论述，其中一些书名颇具吸引力，比如《人的误测》、《与基因无关》以及最近出版的《白板》。

该书最后，我们会谈一下老化的脑。是否我们所有人的脑都会逐渐衰退呢？或者这只是一个较为悲观的观点？是否人的最长寿命有可能延长到150—180岁呢？与年龄相关的神经退行性疾病，如阿尔茨海默症和帕金森病又会如何影响我们的生活呢？是否可以采取一些可行的方法来应对因此而产生的可怕且具有毁灭性的情况呢？

本书的目的就是对我们已知的发育中的脑、成人的脑以及老化的脑的神经生物学方面的事实进行阐述。显然，与儿童、成人和老年人的心理观察方面已经取得的丰富研究成果相比，神经生物学还处于初始阶段。但是，现代神经生物学研究不仅告诉我们与上述事项相关的有力事实，同时也为我们提供了许多模型——即以神经生物学的观点来看待这些问题。这些模型在处理相关事项的细节上也许不完全正确，但是它们预示着我们能够了解许多潜在的现象，并且能够认识它们。

值得一提的是，一方面，尽管我们一直致力于了解人脑，但是我们从神经生物学角度进行研究的能力很大程度上受制于无创性影像技术或记录技术。有

时，我们能够获取人脑的切片进行分析，但这只是个别情况。另一方面，我们能够研究动物的脑，而且通常动物的脑数据同人脑功能在某方面直接相关，至少，它们可为我们提供一条途径，以供我们思考人类脑运行的可能方式。在本书中，我举出了一些动物脑研究的实例，以及我个人对这些研究的看法。

本书并不是为专业人士撰写的，而是为那些对这类话题感兴趣并想了解目前研究进展的非专业人士以及非科研人员撰写的。我尝试以真实、准确而又简洁的方式来描绘神经生物学。本书分为三个部分：第一部分是“发育中的脑”；第二部分是“成人的脑”；第三部分是“老化的脑”。“发育中的大脑”由三章组成，“成人的脑”由两章组成，而“老化的脑”这部分仅由一章组成。本书的布局很大程度上反映了学术界对人类大脑生物学这三个方面的关注以及所开展的研究的数量。而研究重点可能随着人口老龄化以及年龄相关的神经退行性疾病愈来愈大的破坏性而有所转移。但是，了解脑的发育过程，以及利用这些认识来帮助我们更好地培养和教育子孙后代，从而使他们具备最佳能力，是我们人类未来所面对的重要挑战。

本书的最初工作是在意大利贝拉焦的洛克菲勒学术会议中心完成的，我在那里度过了一段美好时光。本书中大部分内容是在日本京都国际高级研究所完成的，我在那里也同样很开心。Lisa Haber-Thomson 和 Carla Blackma 为本书绘制了专业图表，Stephanie Levinson 负责本项目主要的秘书工作，使得本项目取得了丰硕的成果。Jerome Kagan、Mark Konishi、Brian Perkins 和 Richard Sidman 分别阅读了部分或整本手稿，并进行了校对，给出了评价，提出了很多很有价值的建议。最后还需要提到的是，作为本书的编辑 Jeffrey Robbins 热情地鼓励我撰写这本书，使这本书有了很大的改进。

第一部分

发育中的脑

第一章

脑的建构

了解脑是如何形成的，这一问题是生物学面临的最大挑战之一。所有的神经元和胶质细胞（支持细胞）都诞生于幼小的胚胎中少数未分化的细胞内。成人的脑中包含大约1 000亿个神经元（保守估计）以及10倍于它的胶质细胞。事实上，由于所有的神经元和大多数的胶质细胞在我们出生之前就已经形成，所以如果人脑中细胞生成过程在9个月的孕期中是匀速的话，子宫内一个胚胎大约每分钟产生250 000个细胞。但因为大多数神经元是在孕期的头4个月生成的，因此早期每分钟产生的细胞数量要更高些。而且，脑的大部分区域在孕期开始时过量生成神经元，而冗余的部分则在其成熟的过程中死亡。因此，在孕期的各个时间段，每分钟产生的细胞数目可能超过500 000个。

妊娠3周后脑就开始形成。一个由大约125 000个细胞组成的团块沿着胚胎的背侧或腹侧形成明显的扁平细胞带。这个结构是神经板，所有的神经元和胶质细胞都来源于这个早期结构（图1-1A）。

A：胚胎背侧表面上来源于外胚层细胞的神经板细胞。来自中胚层的信号诱导背侧外胚层细胞发育成为神经板细胞。B：神经板凹陷形成神经管，起初位于神经板侧面的细胞形成神经嵴。C：神经管发育成为中枢神经系统（脑和脊椎），而神经嵴则形成其他神经系统的大部分（外周神经系统）。

胚胎发育至第3周与第4周之间时，神经板向内凹陷，形成沟状结构。这个结构会缓慢封闭形成一根长长的管子——神经管，如图1-1B所示。整个中枢神经系统（脑和脊椎）都是由神经管发育而成。神经管前端形成大脑，其后端则形成了脊椎。发育至40天时，神经管前端沿线会形成三个明显的膨大部分，如图1-2所示，这些部分将逐渐形成脑的三个主要分区——前脑、中脑和后脑。

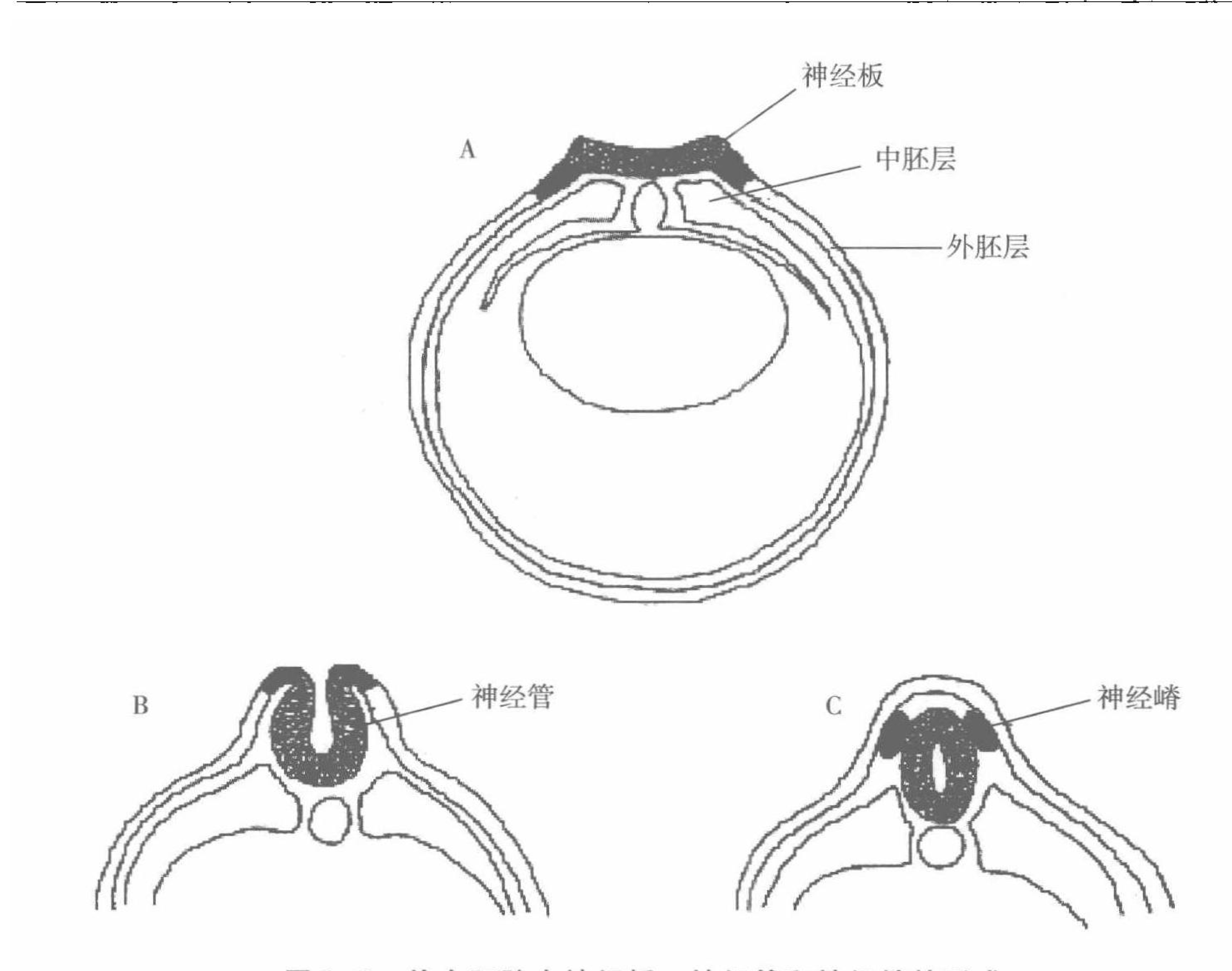


图 1-1　幼小胚胎中神经板、神经管和神经嵴的形成

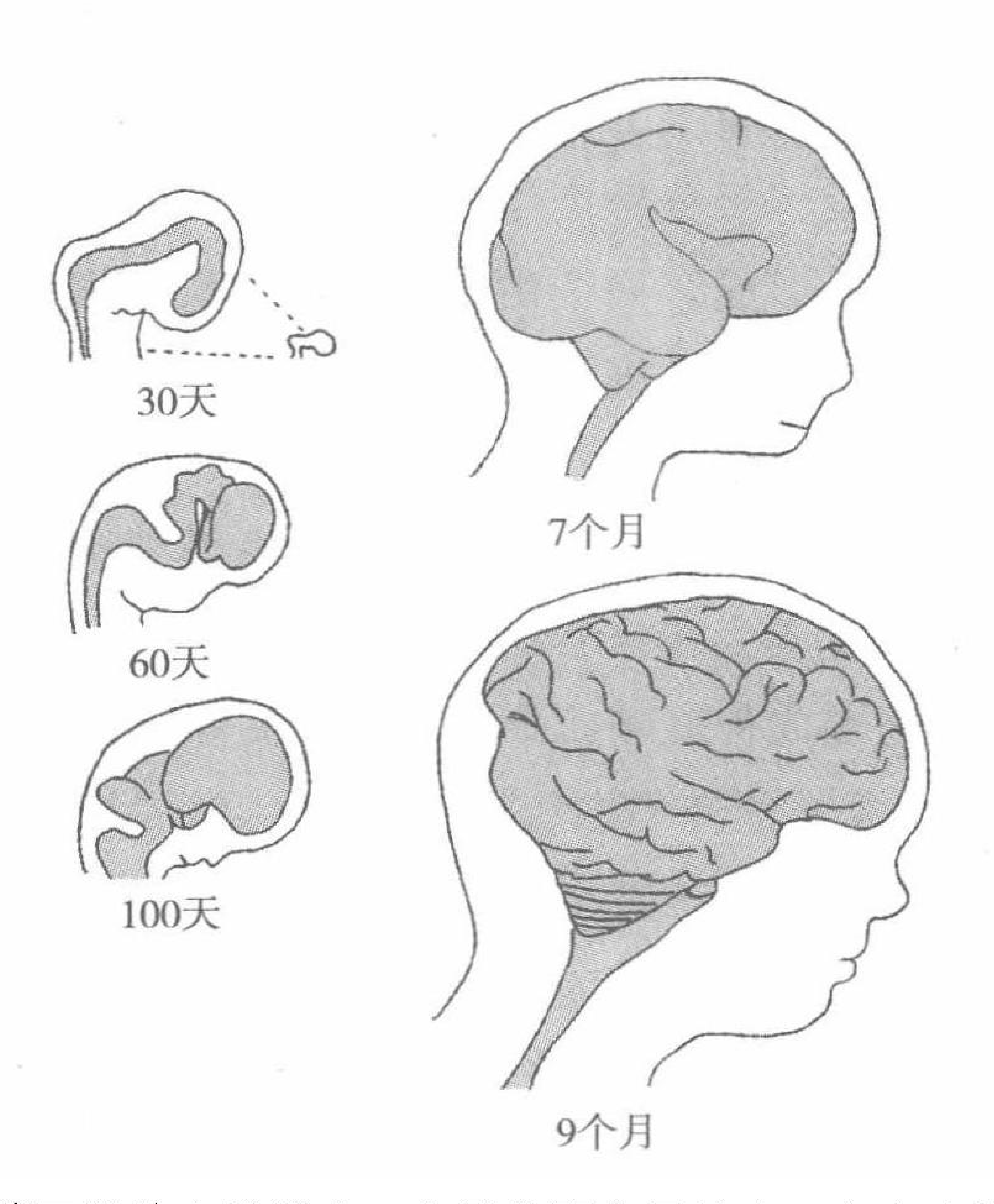


图 1-2　从神经管开始的人脑发育。右图参照左图放大。左上方的小图表明发育 30 天的脑相对于妊娠 7 个月和 9 个月时大脑的大小。

在神经管的形成过程中，其两侧的一些细胞分离后形成了神经嵴的结构，如图 1-1C 所示。外周神经系统中的大部分细胞（那些位于脑和脊椎之外的神经元和胶质细胞）都来源于神经嵴细胞。

图 1-2 显示了人脑由神经管开始发育的过程。右图参照左图放大。妊娠 60 天时，就能很容易地区分前脑、中脑和后脑区域。脑表面的折叠或褶皱区域在妊娠 7 个月左右开始形成，这些区域可增加皮质面积。

妊娠 9 个月时，脑总体上与成人的脑非常相像，不过还有待进一步发育。新生儿的脑平均重量小于 400 克，而成人的脑的重量通常为 1.4 千克。图 1-3A 中显示了新生儿与 6 岁儿童的脑的背视图（顶视图）。

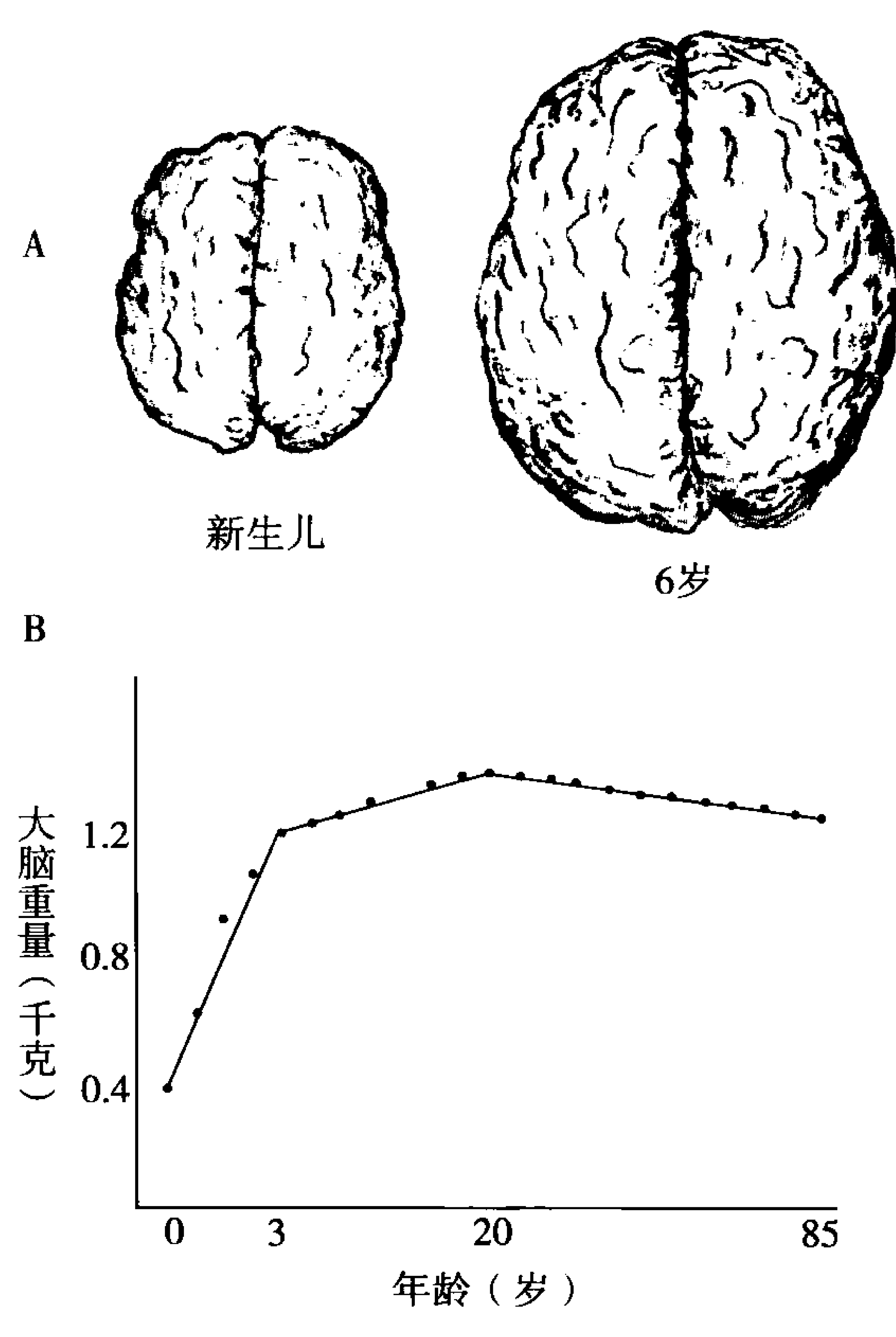


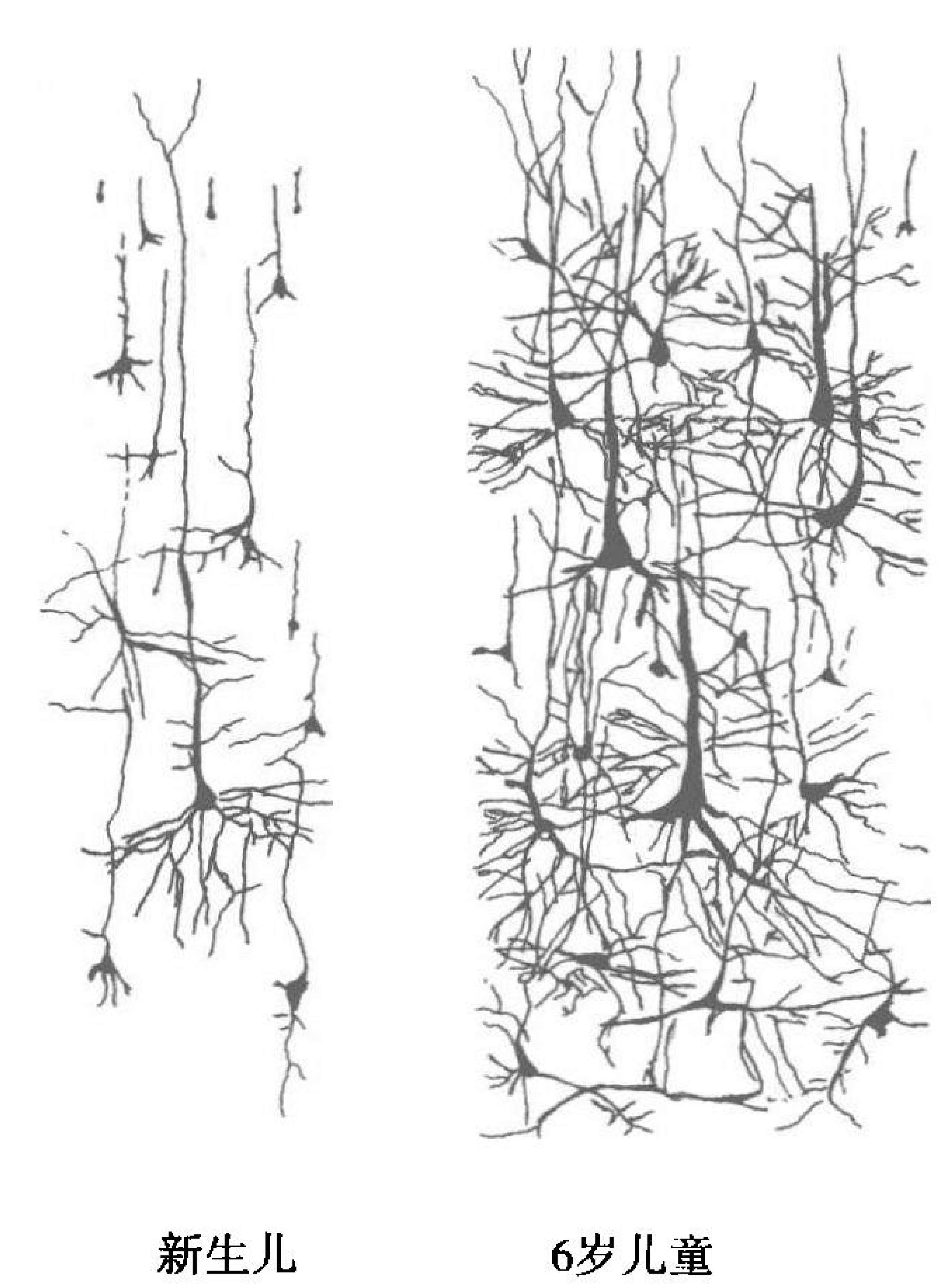
图 1-3 A：从出生（左）至 6 岁时（右）人脑的生长情况。该图为脑皮层表面的背视图。B：脑重量与年龄之间的函数关系。在 3 岁之前，脑重量迅速增加。3 岁后其增加速率会降低，直至 20 岁时，脑才达到最大重量。之后，脑重量开始缓慢而稳定地减小。

脑的大部分是在出生后 0—3 岁内增加的，但是直至 20 岁左右脑才能达到其最大重量。此后，脑重量会缓慢而稳定地减小。图 1-3B 中显示男性从出生

至 85 岁期间，其脑平均重量的变化（根据 2 000 个正常脑的测量数据绘制）。一般而言，女性在各个年龄段都要比男性的脑偏小，这可能是由于女性通常要比男性矮一些。

正如前面提到的，事实上，所有的神经元在出生时或者出生后 6 个月时就已经形成。那么，在 3—5 岁之间脑的显著生长是基于什么样的机制呢？在这个过程中，发生了一些事件，包括胶质细胞和其他支持细胞数量的增加，以及血管的生长。更为重要的是，神经元上长长的轴突突起被髓磷脂所包裹。髓磷脂由胶质细胞形成，包裹在轴突周围的细胞膜上，形成一个覆盖轴突的富含脂质层。髓磷脂可以使轴突绝缘，这样轴突可更高效地传递电信号。

但是，在早期的数年内，导致脑重量增加的最重要因素是神经元自身的生长和修饰。不仅神经元胞体大小会增加，而且在脑成熟过程中，会形成更多的树突分枝。这些树突会越变越大，而且越来越长，如图 1–4 所示。



新生儿　　　　　　6岁儿童

图 1–4　脑成熟期间神经元的修饰。不仅神经元胞体大小增加，而且其数量、范围和分枝复杂程度也有显著增加。

超过 80% 的树突生长可能是在出生后发生的。神经元上的树突是大多数突触连接形成的位点，因此，在脑发育早期数年内，神经元上树突突起的加工意味着脑突触环路数量的大大增加。

毫无疑问，不仅在出生前，而且从出生后至 2 岁这段时间内，脑中突触总数大量增加。但是不只是突触数量增加这么简单，情况要复杂得多。正如我们

所看到的那样，在脑发育和生长过程中，存在许多突触重排和修剪的现象。因此，突触会增加，也会消失。的确，如果仅看突触总数的话，其高峰发生在出生后6—8个月间，之后，其总数开始下降。在脑的成熟过程中，经验显然会影响脑突触重新联结，但并不是只有幼儿的脑中才存在重新联结。在我们的一生中，脑会随着我们的经验而改变，而这些改变则体现了脑中突触环路的变化（若想了解更多有关这些改变的信息，可参见第二部分：成人大脑）。显然，青少年的脑可塑性要比成人的脑更强，我们将在下一章讨论这一话题。

还需要强调的一点是，在神经系统中并不是所有部分都是同步成熟的。其成熟大体呈现出一种“自下而上”的梯度式过程。例如，脊椎和脑干（这些部位控制机体的一些关键功能，如呼吸、心率和胃肠道功能）在出生时就基本上构建完成，这些区域轴突的髓鞘形成已经相当完整。在出生后不久，小脑及中脑的轴突髓鞘形成（与运动协调相关）才开始启动。随后从1岁末或2岁初，前脑（包括大脑皮层）的各个部分也开始启动髓鞘形成的过程。

脑中最晚成熟的结构是脑皮层，这里也是高级情感功能的控制中枢，包括感知、记忆、判断和推理。但是皮层的所有区域并不都是同步成熟的。与感觉处理相关的皮层区域最早成熟，随后是运动区域。在那些与脑高级功能有关的区域（即所谓的脑高级联合区，这些区域与计划、意图和人格的其他方面相关），轴突仍然在形成髓鞘，突触还在重排，这个过程一直要持续到18岁左右，具体包括额叶以及顶叶和颞叶皮层的部分区域。

最近，影像学研究进一步拓宽了我们对脑和皮层成熟的理解。目前已经开展了相关研究，针对5天至15岁的儿童采用正电子放射断层成像技术（PET）扫描来确定脑不同部位对葡萄糖的消耗量。葡萄糖是神经元（以及其他细胞）的最主要的能量来源，神经元越活跃，其消耗的葡萄糖也越多。我们已经观察到，新生儿对葡萄糖的消耗主要局限于脑干、小脑部分区域以及某些皮层下结构。皮层自身所消耗的葡萄糖非常少，这说明那里的神经元活性相对较低。出生后两三个月时，某些皮层区域中葡萄糖的消耗显著增加，特别是枕叶皮质区域，这些区域参与视觉加工与感知。出生后6—8个月，额叶处才能观察到有明显的活动，而且额叶某些区域的活动表现也比其他区域多。

儿童早期的脑对葡萄糖的消耗逐渐增加。有趣的是，其消耗水平在4—7岁时已达到高峰（取决于脑区域），此时儿童的脑的葡萄糖的消耗水平约为成人的脑的两倍。在青少年期，脑对葡萄糖的消耗水平开始缓慢降低至成人水平。4—7岁时，脑对葡萄糖的消耗达到高峰也许与早年脑突触的巨大可塑性有关。许多新的突触不断形成，其余的突触消失，突触环路得到修正。不过现

在我们先回到正题上，稍后会继续探讨这些话题。

脑发育的内在机制

让我们回到神经系统发育的最初阶段，看一下我们已知的内在生物学机制。所有的神经组织来源于神经板细胞，如图 1-1 所示，但是究竟是什么导致胚胎背侧细胞发育成为神经板细胞呢？最初胚胎中的细胞由两层细胞组成：外胚层细胞和内胚层细胞。外胚层细胞覆盖了胚胎的表面，并逐渐形成皮肤；内胚层细胞勾勒了胚胎的外形，同时构成消化系统和内部器官。而接下来出现了第三层细胞——中胚层，这些细胞将会发育成为肌肉、骨骼和结缔组织。在形成过程中，它们将会从胚胎背侧迁移至内胚层与外胚层之间。目前已证实，迁移的中胚层为胚胎背侧表面的外胚层提供信号，从而使后者发育成为神经板细胞。

20 世纪 20 年代，德国生物学家 Hans Spemann 和他的学生 Hilde Mangold 首次揭示了神经系统方面的发育情况，他们将蝾螈胚胎背侧部分的中胚层细胞取出，并移植到胚胎的其他部分。他们发现，所移植的中胚层细胞能够诱导所有的外胚层细胞发育成为神经板细胞，而不单单是位于胚胎背侧的那部分外胚层细胞。因此，如果将胚胎的中胚层细胞移植到另一个胚胎，它们将能够诱导两个神经板的形成。在某些情况下，可在一个动物体内发育成两个神经系统。相反，如果在胚胎发育的早期阶段阻止中胚层细胞迁移至外胚层之下的话，那么就不会形成神经板，这样胚胎就会缺失神经系统。

那么，中胚层是如何诱导外胚层细胞成为神经板细胞的呢？很久以来，人们一直怀疑是中胚层细胞释放的一种化学信号在调节这种诱导。例如，如果在存在中胚层细胞的情况下培养胚胎外胚层切片，它们都会发育成为神经板细胞；但是在不存在中胚层细胞的情况下培养胚胎的外胚层切片，则不会出现这种情况。可将多孔滤膜置于中胚层与外胚层之间，这样就可能确定这种信号分子的大小。实验表明，诱导子是小分子量蛋白。如果多孔滤膜孔径过小，阻碍小分子量蛋白通过，那么外胚层细胞就无法发育成为神经板细胞。

目前已经发现两栖动物中存在三种小分子量蛋白的神经板诱导子：头蛋白（noggin）、腱蛋白（chordin）和卵泡抑制蛋白（follistatin）。而且这些蛋白都是由中胚层细胞所分泌的。有趣的是，神经板诱导子作用机制是通过与另一种分泌蛋白（BMP）结合，从而阻碍分泌蛋白与外胚层细胞之间发生相互作用，这样能诱导细胞发育为皮肤。因此，在诱导外胚层细胞发育为神经板细胞的过程中，并不是由于诱导子与外胚层细胞发生直接作用，而是由于缺乏分泌蛋白

的刺激从而使它们成为神经板细胞。我们还不清楚以这种方式诱导外胚层细胞发育为神经板细胞的原因，但是脑发育的第一个阶段表明，这一规律是脑生长、成熟和功能形成过程中反复出现的规律；也可以说是细胞间的化学信号发挥着关键作用。

神经细胞的增殖

前面提到，在人类妊娠的最初 4 个月内，平均每分钟产生大约 50 万个细胞。那么这一现象又是怎样发生以及何时发生的呢？一旦神经管闭合，神经细胞即开始增殖。起初增殖几乎只在其内表面发生，这一区域称为生发层。虽然神经管仅由一层或几层细胞组成，但它会迅速增厚，并向外扩张。图 1-5 所示的正是最初分裂中的细胞所经历的典型运动。

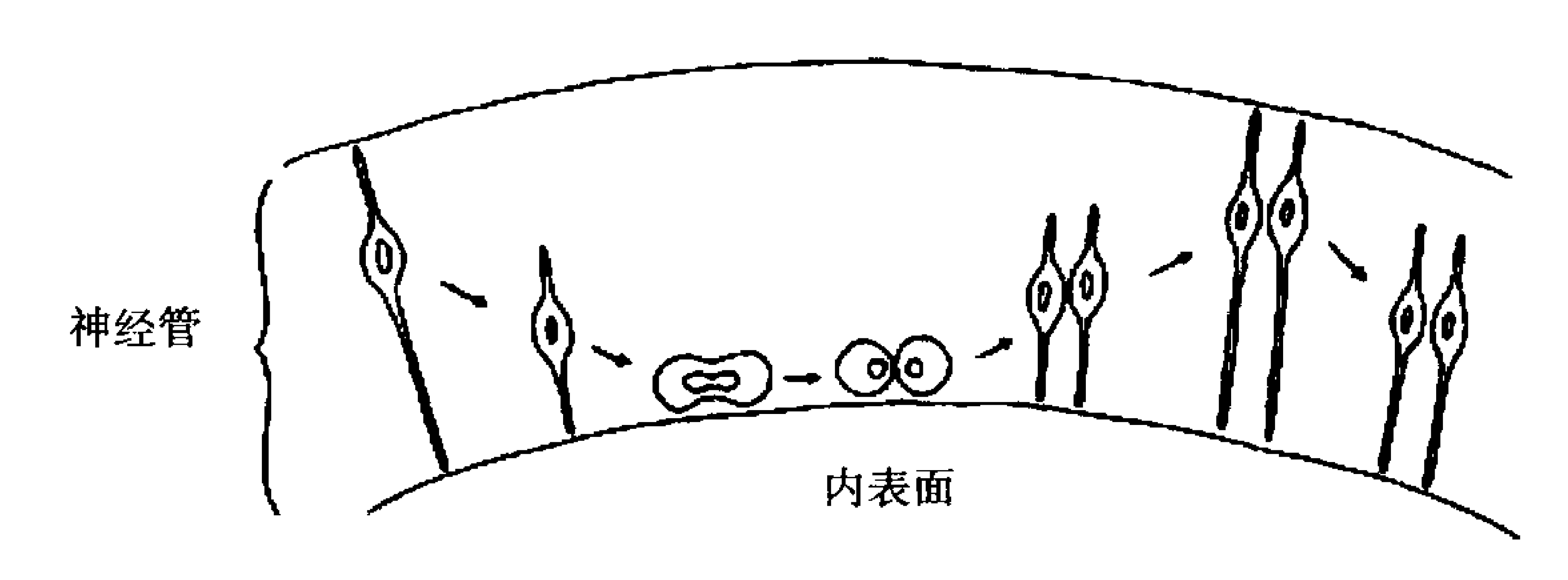


图 1-5 沿神经板内表面生成新细胞。细胞分裂时，其细胞核在增殖过程中上下移动。当细胞核远离内表面时，DNA 合成；细胞沿内表面分裂。

准备分裂的细胞具有两极化的形状，一端向神经管内表面延伸，另一端朝神经管外表面延伸。细胞分裂时，其在合成 DNA 的过程中远离神经管的内表面，但是之后会向神经管内表面迁移。细胞缩回其分枝，变圆，然后进行分裂。在完成细胞分裂后，两个子细胞伸展出新的分枝，细胞核向神经管深部迁移，然后重复上述过程。

一旦形成神经管，那些将发育成神经元的细胞便开始生成（在发育 3 周时），在第 7 周时达到高峰，然后在 18 周时完成大部分过程。一些神经元在胚胎晚期生成，有些甚至是在出生后数月产生，但是大多数神经元在妊娠 4 个月时产生。另一方面，胶质细胞会在孕期甚至是整个生命周期内以一种较为缓慢的速度持续产生。

神经元母细胞的增殖受外源性生长因子的控制，即受一些直接作用于细胞、促进其分裂的特殊蛋白以及内源性因素即限制细胞分裂的细胞内机制的影

响。当负调节信号多于正调节信号时，细胞会退出细胞周期，即停止分裂。但是目前，我们对于参与调控的信号以及调控方式知之甚少。

关于细胞退出细胞周期方式的问题，目前有一种观点，即在增殖的某个时间点存在着某种机制，这一机制可导致细胞发生不对称分裂。只要细胞进行对称分裂，它们就会产生更多的前体细胞。另一方面，在细胞不对称分裂过程中，分裂产生的两个细胞中的一个细胞含有的某种特殊分子比另一个细胞少，而这会导致细胞脱离细胞周期。那么是否有证据显示的确有这样一种分子呢？最近的小鼠实验发现，一种称为β-联蛋白的基因发生了变化，这样它对变性具有更强的抵抗力，于是在脑发育早期，过多的前体细胞反复进入细胞周期，而不是退出细胞周期。这些小鼠的脑体积会变大。更让人惊奇的是，在基因突变的动物体内，其皮层发育出深深的褶皱。而正常小鼠的皮层仍然相当光滑，其皮层结构要小得多。神经细胞增殖失去控制之后，还可能会导致癌症——神经瘤，这通常会在发育的幼小的脑中发生（参见第五章中有关细胞增殖的更多讨论内容）。

当细胞退出细胞周期时，它们通常会离开生发层，在远端形成一个明显的细胞层——中间带。中间带内的细胞主要是一些不再进行分裂的年幼神经元。目前已经基本确立其将在脑中占据的区域以及发育为何种神经元。一些从生发层迁移而来的细胞仍然保留分裂能力，它们中的一些构成了重要的脑结构，其中包括基底神经节——参与运动启动的皮层下区域。某些小脑细胞从生发层迁移而来后还会进行增殖，神经嵴细胞经常会在到达其最终目的地后进行分裂。

在冷血脊椎动物中，例如青蛙或鱼，成年动物的脑中仍然保留着具有分裂能力的细胞，它们能够继续分裂并产生新的神经元。一个特别明显的例子是鱼的视网膜，在鱼的一生中其视网膜中的神经元会持续增加。换言之，在鱼的生命周期内，视网膜会伴随鱼的成长而继续生长。但是大多数神经科学家认为这只是个特例，对于大多数物种而言，特别是哺乳动物，成年动物的脑通常不会再生成新的神经元。

最近的研究已经证实，哺乳动物的脑中至少有两个区域存在着生发细胞，一个是海马——脑中与记忆的长期储存相关的区域。有证据显示，海马中的生发细胞能够再生神经元，但是尚不知晓这些新生成的神经元是否会合并到海马的神经通路中。我们还不清楚其他成年哺乳动物脑中增殖细胞的性质和意义，这个问题目前存在很大争议。一些研究者认为这些增殖细胞大都是胶质细胞。我们将会在第五章中讨论这一重要话题。

年幼神经元的迁移

年幼神经元必须从中间带迁移相当远的距离，才能到达最终位置。不同脑区的情况各不相同。在脑的一些区域，例如视网膜和脊椎，细胞会由于这一区域中起正调节和负调节作用的化学信号而发生迁移。在脑的其他部分，例如皮层和小脑，特化的胶质细胞（放射状胶质细胞）为迁移细胞提供了一个支架。这些胶质细胞的胞体位于生发层，但是它们会向脑表面延伸出分枝，如图 1–6 所示。

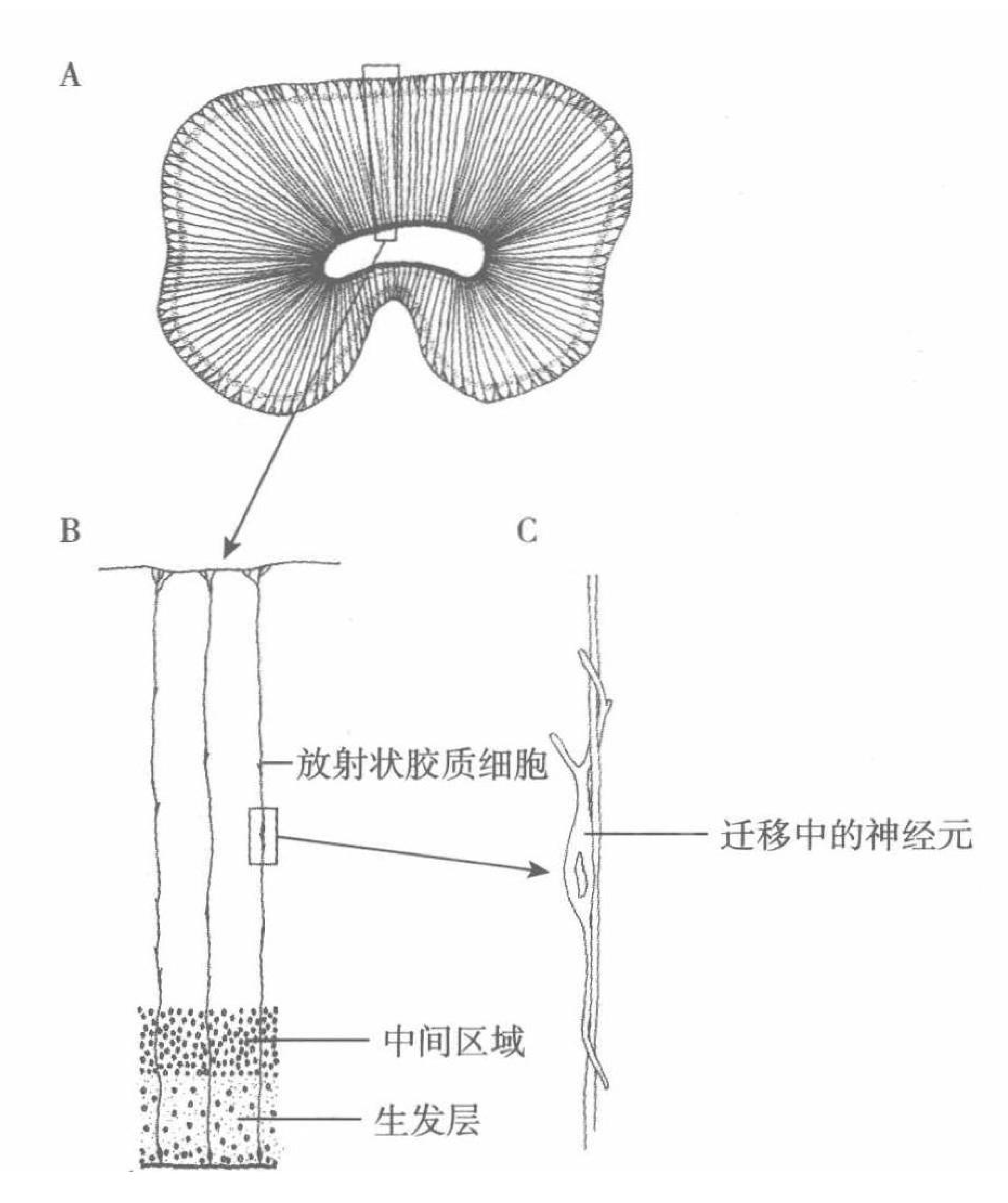


图 1–6 A：脑皮层发育中的放射状胶质细胞。B：放射状胶质细胞从位于神经管内表面的生发层向其外表面延伸。C：来自中间带的神经元沿放射状胶质细胞的突起迁移，寻找其在脑中的正确位置。

通过电镜检测我们已经知道，在完整的脑中，放射状胶质细胞分枝会围绕着迁移的神经元；在进行组织培养过程中，可观察到沿放射状胶质细胞分枝迁移的神经元。在患小脑缺陷的突变小鼠中，放射状胶质细胞较早退化，许多小脑中的神经元最后无法到达正确位置，小鼠表现出严重的运动缺陷。在正常小鼠（和其他动物）中，放射状胶质细胞会始终存在，直至完成神经元迁移，然后消失。

在发育的脑中，不同区域的细胞迁移顺序各不相同。在脑皮层内，例如，完成细胞分裂和迁移的第一批神经元构成了皮层最深部的细胞层（所谓的第6层）。稍后增殖的细胞形成更为表浅的细胞层。换言之，皮层由内向外生长。而视网膜的情况与之相反。首先生成的细胞（神经节细胞）穿过其所在的视网膜迁移，稍后产生的细胞构成更贴近生发层的视网膜细胞层。

神经元的分化

一旦幼小的神经元到达了最终的目的地，它们首先会发生特化。也就是说，它们将会发育成为某种预定类型的神经元。接下来它们会进行分化，延伸出具有该种神经元特征的分枝，并开始建立突触连接。

无须多言，神经元是具有不同大小、可伸展出许多分枝的复杂细胞，其分枝常常能够延伸相当远的距离，如图1-4所示。而且，每种神经元细胞类型通常具有唯一的分枝形式。那么，这种神经元特化和分化的内在机制是什么呢？还有一点要注意，内源性和外源性因素都在发挥作用。特殊种类的神经元主要在发育的特定阶段产生，而且通常该种类型的神经元几乎同步分化。例如，在视网膜中，神经节细胞首先发生特化和分化，然后是锥体光感受器、无长突细胞和水平细胞。最后是杆状光感受器和双极细胞。

究竟是什么引发前体神经元进行特化和分化，使之发育为某种特定的细胞类型呢？局部环境（细胞遇到的化学信号）显然是至关重要的，而且这取决于细胞在组织中的位置。换言之，来自邻近细胞的信号决定了细胞的命运。因此，外源信号在这一过程中非常关键。但是，随着时间推移，细胞发育成特定类型的神经元的选择性会受到限制。也就是说，一个前体神经元将只在某个特定的时间窗内接受某个诱导信号。因此，内源性机制在神经元的特化和分化中也发挥作用。总之，要发育成为某种特定类型的神经元，一个前体细胞在发育过程中必须处于合适的时间与位置。

对于某些物种，特别是无脊椎动物，其发育过程中细胞迁移现象较为少见，此时内源性机制在神经元的特化和分化中起着主要调控作用。也就是说，遗传发育指令决定着一个前体细胞会发育成为哪种细胞——细胞的家系决定着它的命运。因此，如果一个前体细胞在发育过程中损伤了，那么机体就会相应地缺少其原本要发育成的那种细胞种类。而其他的前体细胞无法替代这种被删除的细胞。

但是，位置依赖性信号产生的诱导是前体神经元发生特化和分化的主要机

制，特别是在脊椎动物的脑中。有关果蝇眼睛发育的相关研究为我们提供了重要线索，让我们能够了解其发生方式以及所涉及的分子机制。果蝇的眼睛为复眼，由单个光感受器单元组成，称为小眼。每个小眼由 8 个光感受器细胞组成，能够被单个识别，它们精密地组成这一结构。在发育过程中，R8 细胞（R 代表“视网膜细胞”，这些光感受器细胞的学名）首先分化，接着是 R2 和 R6 细胞同时分化，之后是 R3 和 R4 细胞，然后是 R1 和 R5 细胞，最后分化的细胞是 R7 细胞，R7 内含有一种可以感知光谱中紫外区光线波长的分子。其他的光感受器细胞可对可见光谱区光线产生应答（也就是对我们来说是可见的）。

果蝇眼睛中小眼发育的严格顺序表明，较早发育出的细胞负责稍晚发育细胞的分化，也就是 R8 细胞起着主导作用。这一点可以通过打乱早期发育顺序的实验进行验证。在这种情况下，果蝇无法正确地形成整个小眼。对无法形成 R7 光感受器的突变果蝇的实验更充分地揭示了这一点，实验发现这些果蝇对紫外光无光感。我们称这种突变体为“未活化的光受体”（sevenless），它告诉了我们许多信号转导机制的原本情况以及细胞响应外源信号的方式。

“未活化的光受体”果蝇中的突变基因编码了一个跨膜蛋白，如图 1-7 所示。在细胞外，该蛋白作为接受细胞发育为 R7 细胞指令的受体。在细胞内，

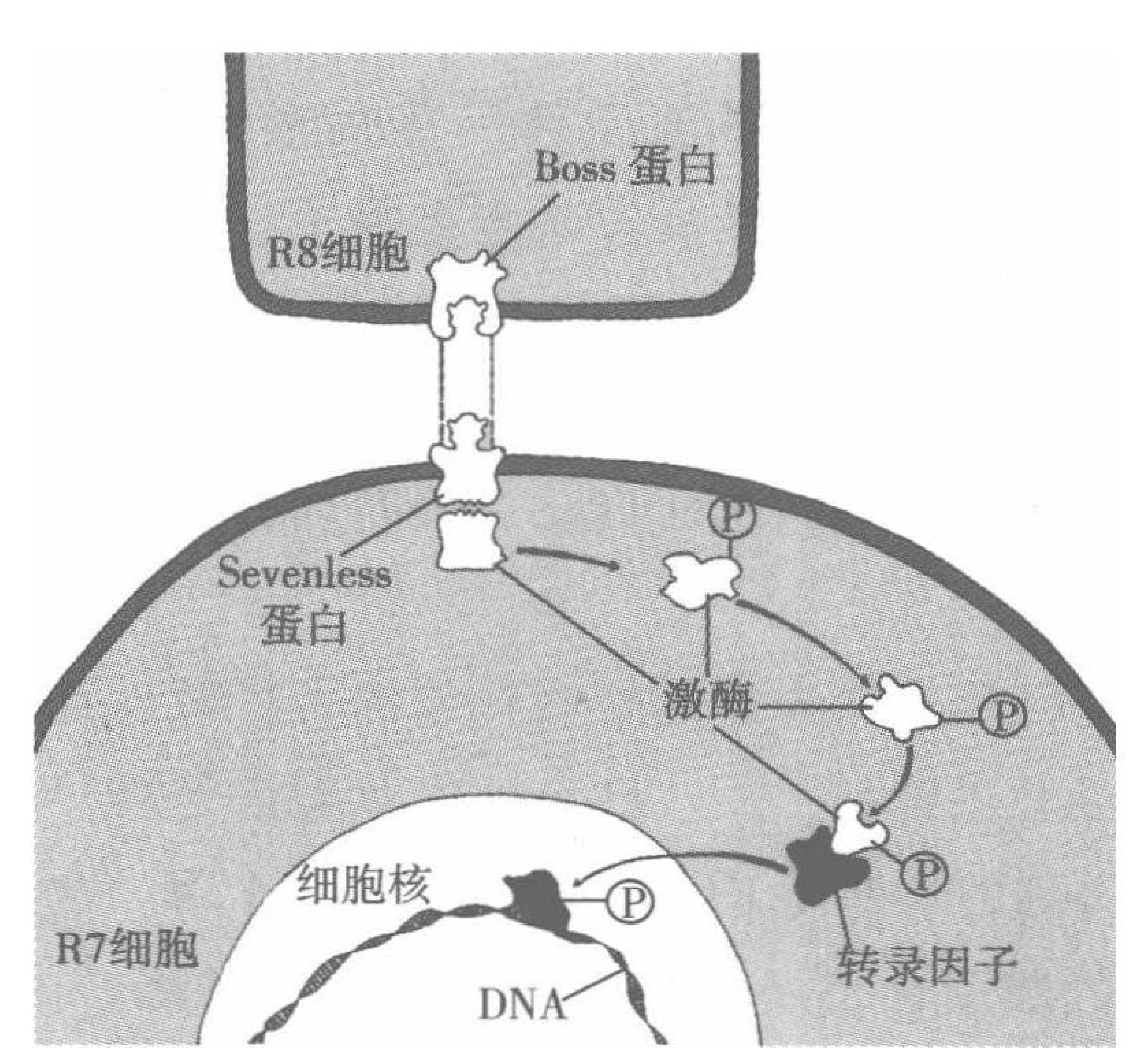


图 1-7　R8 细胞与前体细胞之间的相互作用以及引发前体细胞分化为 R7 受体细胞的事件顺序。当 R8 细胞上的 boss 蛋白与前体细胞上的“未活化的光受体”蛋白结合时，“未活化的光受体”蛋白作为一种激酶发挥作用，为细胞内蛋白加上磷酸基团。细胞内蛋白自身也可作为激酶，为其他蛋白加上磷酸基团使之激活。最终，称为转录因子的蛋白发生磷酸化。这些蛋白迁移入核，直接与 DNA 结合，调节基因表达，从而导致细胞分化。

当该分子的受体部分被激活时，可作为一种酶发挥作用。作为酶发挥作用的那部分是一种激酶，可为蛋白加上磷酸基团。增加磷酸基团通常会改变蛋白的特性，使其激活或失活，例如，它们作为酶发挥作用。一旦“未活化的光受体”蛋白的受体部分激活该分子的细胞内激酶活性，则会启动一系列的生化事件，而这最终导致这一细胞的分化。如果不启动这一系列事件，也就是说，在“未活化的光受体”突变体中，这种受体蛋白是有缺陷的，那么细胞就会沿着缺省通路，发育为非神经元细胞。换言之，它会接受内源性指令发生分化，而不是分化为 R7 细胞，甚至不会分化为光感受器。

目前我们对于激活“未活化的光受体”蛋白的信号有哪些了解呢？果蝇的第二种突变体为我们提供了答案，这种突变果蝇的小眼也无法发育为 R7 细胞。这种突变体称为“未活化的光受体伴侣”（Bride of sevenless）或者“boss”，它会影响 R8 细胞。这一缺陷基因编码正常果蝇 R8 细胞中存在的一种膜蛋白。我们认为这种蛋白向 R8 细胞的表面延伸，激活 R7 前体细胞上的“未活化的光受体”；该膜蛋白就是信号（参见图 1-7）。因此，细胞之间的直接联系对于“未活化的光受体”蛋白的激活是必需的。

“未活化的光受体”蛋白激活后，R7 前体细胞会经历些什么呢？科学家在这方面已经取得了一些研究进展。目前发现了一些下游蛋白，其中许多蛋白自身都是激酶。因此，“未活化的光受体”蛋白激酶激活后又使其他激酶激活。这些激酶中至少有一些靶标被证实是转录因子——迁移入核的蛋白，通过与基因的调节性区域（也就是启动子区）直接作用来启动或关闭不同基因的表达。这一设想如下，即当“未活化的光受体”激酶蛋白被 R8 细胞激活后，逐渐激活其他激酶和转录因子，从而启动正确基因的表达，诱导前体细胞发育为 R7 光感受器细胞。

在其他情况下，科学家认为邻近细胞释放的可扩散性物质会控制前体细胞的分化，而其原理与上述机制一致。已经证实此类信号转导分子中有一些是小分子量蛋白。此前提到的一些生长因子发挥着这种作用。这些蛋白激活与细胞内一系列激酶相关的膜受体，最终启动或关闭特定基因。图 1-7 中列出的归纳图表可能揭示了大脑中神经元和胶质细胞分化的机制。

轴突是如何找到靶标的？

一旦神经元特化后便开始分化，它们会延伸出树突和轴突分枝。这会形成神经元之间的突触，最终形成大脑环路。一个很重要的问题是，轴突是如何找

到靶标的？它们是如何知道应该与哪些细胞建立突触连接的？通常，轴突需要延伸很远的距离才能到达它们的目标神经元。

而且，化学信号转导在细胞与细胞的识别中起着非常重要的作用。由于神经元进行分化，因此它们具有化学特异性：能够产生特异性膜蛋白，从表面延伸出来；能够受轴突支配，并识别它们。支持这种化学亲和假说的实验可追溯到 20 世纪。20 世纪 40 年代芝加哥大学的 Roger Sperry 证实了这一观点。Sperry 研究一些动物，例如鱼或青蛙的视网膜神经节细胞至脑中顶盖区域的投射。在这些冷血动物中，顶盖是神经节细胞轴突的主要靶标。这种从视网膜到顶盖的投射是有序的，从视网膜某一部分发出的神经节细胞轴突与顶盖特定区域构成神经支配关系。这种投射称为地形投射，在不同动物之间是恒定不变的。换言之，视网膜的地图被印刻在顶盖上。右侧视网膜投射到左侧顶盖上，反之亦然，这样顶盖的地图与视网膜的地图刚好相反，参见图 1-8。

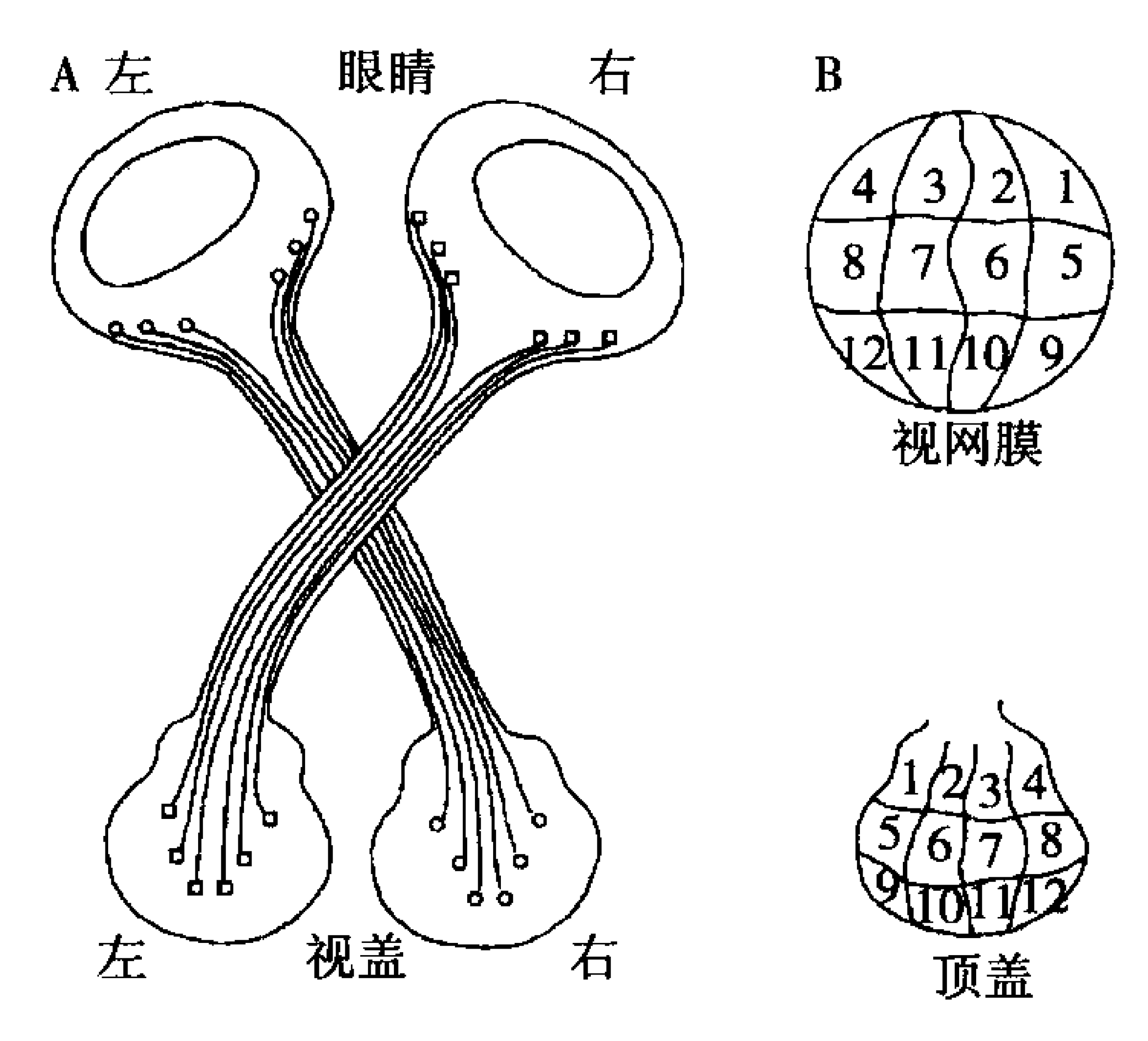


图 1-8　A：在鱼或青蛙中，一只眼睛的神经节细胞轴突会以一种有序的方式向对侧脑的顶盖投射。B：视网膜的特定区域（如数字指示）投射至顶盖中的特定区域，形成所谓的“地形地图”。这种顶盖地图与视网膜地图相反。

在冷血脊椎动物中，例如鱼和青蛙，其中枢神经系统的轴突在被切断后会再生，并重新建立突触联系（这不会在哺乳动物体内发生，参见第五章）。Sperry 利用了鱼和青蛙的中枢神经系统的可再生性，首次证明：如果将蝾螈（一种类似青蛙的动物）的视神经切断，其轴突会再生，并在顶盖重新构建突触连接；而且，视力也会恢复。那么这些新建立的连接具有哪些特异性呢？为了检验这个想法，Sperry 将青蛙的视神经切断，然后在进行重新连接之前，将眼睛旋转 180 度。他发现，视神经再生后，动物能够再次恢复视力，但是所看到的世界是上下颠倒的！他在饲养动物时发现，动物们在捕捉猎物时总是会发

生错误，偏差180度。如果它们想捕食的猎物位于右侧上方的话，它们会向左下运动，反之亦然。

这些实验清晰显示，切断后的神经节细胞轴突能够生长，并与那些最初连接的神经元重建神经连接。但是由于动物的眼睛被颠倒了，所看到的世界是颠倒的，据此作出的反应也是错乱的。随着时间推移，这种错乱也不会恢复正常，这些动物被永久地改变了（同时，哺乳动物在这方面情况也不同，参见第五章）。Sperry得出以下结论，视神经轴突能够识别那些它们希望与之建立轴突联系的细胞。也就是说，细胞具有可供识别的互补标记物。

德国科学家Friedrich Bonhoeffe和同事提供了直接证据以证明视网膜和顶盖细胞之间的识别。他们采集视网膜和顶盖的切片样本，并进行细胞分离。在标记视网膜和顶盖背侧和腹侧来源的细胞后，实验显示，视网膜腹侧培养的细胞倾向于与背侧顶盖细胞发生黏附，反之亦然。换言之，这些细胞能够彼此识别，无论它们来自于视网膜或顶盖的哪一部分。

那么这种识别的特异程度如何呢？目前证据显示，识别并不是细胞特异性而是区域特异性的。也就是说，视网膜的轴突与某些特定的顶盖细胞之间并不存在着严格意义的连接。相反，神经节细胞轴突与来自某一区域的顶盖细胞之间存在着很强的亲和力，它们可以与这一区域的细胞建立连接。例如，如果将鸡视网膜的神经节细胞轴突进行组织培养，在组织培养皿中覆盖一层来自顶盖前部或后部细胞膜的替代性细胞带，鸡视网膜前部的轴突（通常与顶盖的后部建立神经连接）将会仅在由后部细胞膜组成的条带上生长，反之亦然。而且，轴突能够主动规避那些不正确的细胞膜条。通过这些实验（以及其他实验）我们可以认识到，在这一过程中，正调节和负调节识别因子在发挥作用。也就是说，一些因子吸引着轴突，而其他的因子则排斥轴突。

目前已经确认某些因子为小分子量蛋白，但是尚未确认全部因子。假设这些细胞的黏附或排斥蛋白与细胞和/或轴突上的受体发生相互作用，然后激活类似于果蝇眼睛发育过程中R8与R7细胞的那些细胞内的一系列酶反应。某些受体和系列反应的激活会导致两个细胞之间形成突触，其他受体和系列反应的激活指引轴突向别处游走。

轴突通过一种称为生长锥的特化结构进行生长，后者是生长中的轴突末端扁平的延伸结构。生长锥的特点是从生长锥延伸出的一排细小突起，如图1-9所示。

虽然轴突在生长并寻找着自己的方向，生长锥仍保持恒定的运动模式，在其搜索周围区域的过程中延伸、缩回其细小突起。随着生长锥向前推进，它为轴突增加了新的细胞膜，并使之延长。

生长锥运动的速率和方向受许多因素的影响。其中，环境中存在的吸引或排斥轴突的物质是一个关键要素。很久以前，Sperry 推测存在着一种化学物质梯度能够将轴突引向目的地。而细胞与细胞之间的识别机制能够促进突触的形成。他指出，伴随轴突生长，存在的两种或更多的不同角度的化学梯度能够为生长中的轴突提供非常特异的位置信息。但是其他因素也会诱导生长锥的运动，包括生长锥运动时所在的基质，甚至是生长锥附近存在的电场。基质的质地和黏附性，以及基质中存在着的识别因子似乎都很重要。

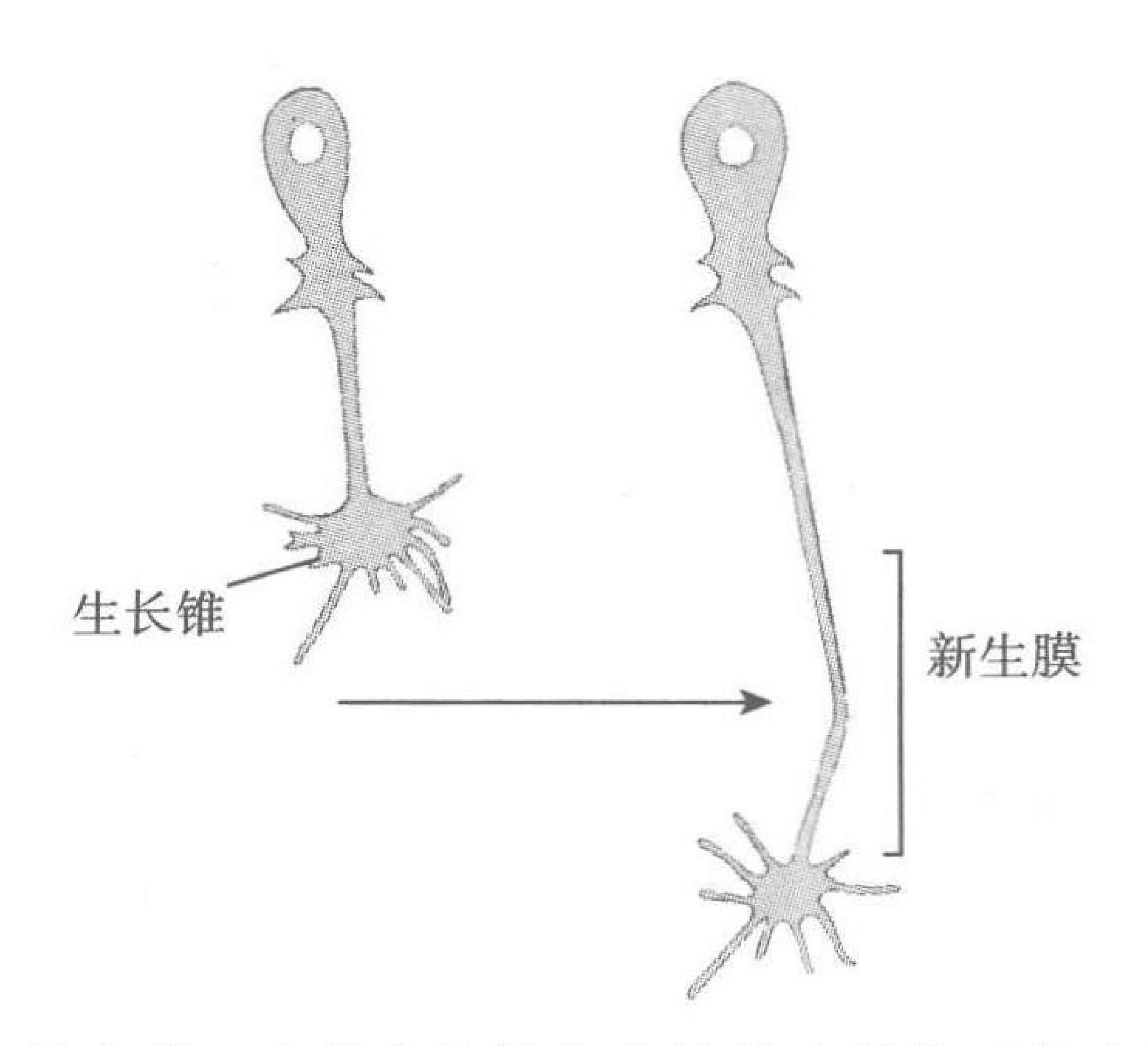


图 1-9　轴突的生长方式。生长中的轴突末端的生长锥延伸出细小的突起，探索周围区域。轴突在生长锥附近增加新的细胞膜，从而使自身延伸。

轴突需要生长很远的距离才能到达目标神经元，针对这一现象已经提出了两种其他发挥作用的机制。在一些情况下，我们已经确认在轴突游走通路上存在着路标神经元。科学家认为，路标神经元可分泌被生长锥感知且具有吸引力的化学物质。轴突朝向路标神经元生长，但是当它们到达细胞处时并不会停止，而是向下一个路标神经元行进，这也许是由于路标神经元本身表面上存在着的排斥因子。与预期结果一致，路标神经元受损后可能会干扰轴突对通路的寻找。

提出的第二个机制基于这样一个事实，即在脑中最初寻找轴突通路是发生在发育早期阶段，结构之间的距离要比它们在发育后期或者在成年动物中的距离短许多。因此，早期的先驱轴突可能为后来的轴突标记道路，或者说那些稍晚迁移的轴突仅仅是沿着较早迁移的轴突的表面生长的。

突触的形成

当轴突到达目的地时，它们将会与那些可识别的神经元建立突触连接。突

触的形成需要生长锥和与之建立神经联系的细胞之间发生反馈性交互作用。由生长锥释放的物质会启动突触后结构的形成；与之相反，突触后元件为生长锥提供信号，使之发育为成熟的突触。我们所获得的有关突触形成的大多数信息来自于运动神经元轴突肌肉神经支配方面的研究。这种突触称为神经肌肉接头（NMI），它是一种利用乙酰胆碱（Ach）作为神经递质的大突触。当运动神经元轴突呈活动状态时，它会从终末释放乙酰胆碱，乙酰胆碱扩散至肌膜，并在那里与形成通道的跨膜特异蛋白产生相互作用。而被乙酰胆碱激活后的这些通道能够允许带电离子跨膜。带电离子的跨膜运动导致膜电位的改变，并启动肌肉收缩。脑中的突触基本上采取同样的方式进行工作，跨神经细胞膜电压的改变会产生电信号，并沿着轴突传递（而不是使肌肉细胞发生收缩）。

有关肌肉细胞膜上乙酰胆碱通道分布方面的研究为我们首次提供了线索，从而帮助我们了解肌肉细胞上的运动轴突与肌肉本身之间的突触连接存在着相互营养作用。如果乙酰胆碱流入正常的成年肌肉细胞中，细胞对乙酰胆碱的敏感度则局限于突触区域；也就是说，乙酰胆碱通路在突触中聚集。但是，当肌肉中去除轴突时，此时肌肉不受神经支配，会在整个表面都对乙酰胆碱产生敏感性。那么，与去神经支配相应的是，肌肉细胞会合成新的乙酰胆碱受体，而且它们会分布在整个细胞膜上。

在一些动物中，运动轴突将会与去神经支配的肌肉纤维重新建立神经支配，在这种情况下，细胞对乙酰胆碱的敏感度再次局限于突触区域。因此，重新建立神经支配会导致乙酰胆碱受体合成减少以及突触部位的受体聚集。发育过程中的情况与之相同。最初在幼小胚胎中，一个肌肉细胞的整个表面都对乙酰胆碱敏感，但是一旦它受一个运动轴突的支配后，乙酰胆碱就会向突触区域聚集。

这些观察说明，运动突触终末会释放一种引起乙酰胆碱受体聚集的物质。该物质现在已经被确认了，称为集聚蛋白。它与肌膜上的集聚蛋白受体相互作用，启动一系列的细胞内生化反应，导致蛋白发生磷酸化。因此，如图 1-7 中所示的生化反应链会再次发挥作用。

除了募集乙酰胆碱受体，集聚蛋白显然对于突触形成贡献更大，不过这个故事还并不完整。另一种从鸡脑中分离得到的名为 ARIA（乙酰胆碱诱导活性）的蛋白会引发乙酰胆碱受体合成增多。而且，现在认为 ARIA 可由运动轴突神经终末释放。

故事还远远没有完结，正如前面所述，我们认为突触后细胞也会向起支配作用的突触前轴突传递一些化学信号，这些信号会启动突触前终末产生变化，使突触成熟。但是目前仍不清楚参与这一过程的具体信号。

第二章

脑的成熟

在第一章中，我已经阐述了脑的形成过程——前体细胞是如何发生特化成为神经元的，这些未成熟的神经元在胚胎的脑中是如何迁移到合适的位置，然后分化为特异的神经元亚型的。前面讨论过轴突是如何找到通向靶标的路径的，还谈到了轴突是如何形成的。这些事件构建了脑的框架，而且显然它们依赖于特异基因的分子机制。因此，目前我所描述的脑还主要是基于自然现象的。

下面，我将会讨论脑、脑环路和行为，在这里，经验和培养发挥着关键作用，但这一作用具有多大意义仍然存在争议。而且有关先天存在与后天培养之间的争论显然还没有解决，这可能是 20 世纪争论最多的学术话题。似乎每个人都有自己的观点，探讨这一问题的书籍也有很多，似乎有一些定论。但是由于我们不知道最终的答案，这些定论也饱受另一方的争议。

近期有关脑成熟的研究为我们思索这一问题提供了新方法，我将会在本章中重点指出这方面的研究进展。本章开始部分我会列举一些有关神经元、突触和环路成熟的重要话题。第一，最初大部分脑中都存在着神经元冗余，而且人们一直认为，大量细胞死亡是脑成熟的特征之一。这些细胞的死亡多数涉及对突触位点的争夺。轴突能够找到靶标并形成突触的那些神经元存活了下来——它们是竞争的胜利者；而那些未能找到突触靶标的神经元就会死亡——它们是竞争的失败者。但是，神经元的死亡是存在反馈机制的——突触后细胞依赖于其自身突触。例如，如果停止对一个脑区域的输入，那么会在那里观察到神经元的过度死亡。相反，如果一个功能区接受到过多的突触输入，那么存活下来的神经元会比正常情况下还要多。在发育过程中，脑皮层似乎仅仅经历了一种中等程度的神经元退化。相反，脊椎和后脑一些区域可能会在神经系统成熟过

程中丢失 30%—75% 的神经元。

第二，有关脑成熟的重要议题涉及轴突终末的限制和突触的重排与修正。相对于成熟的神经系统来说，新形成的神经元通常要向更为广阔的区域伸展其轴突分枝，同时相对于成年动物的脑，它们会与更多的细胞建立突触连接。因此，在脑成熟过程中，丢失了一些轴突分枝，又形成了另一些轴突分枝；丢失了一些突触，又形成了另一些突触。换言之，在脑发育过程中，神经元起初建立了一定数量的合适连接，但是在其成熟过程中，这些连接发生了重排和修饰，从而满足成年动物的脑中那些更为精确的关系。一些研究中有较为透彻的例子，包括调节内脏自主神经系统的肌肉和神经元之间的神经支配。在出生时，通常轴突会与数个肌肉纤维和自主神经系统中的神经节细胞建立神经支配关系，如图 2-1 所示。

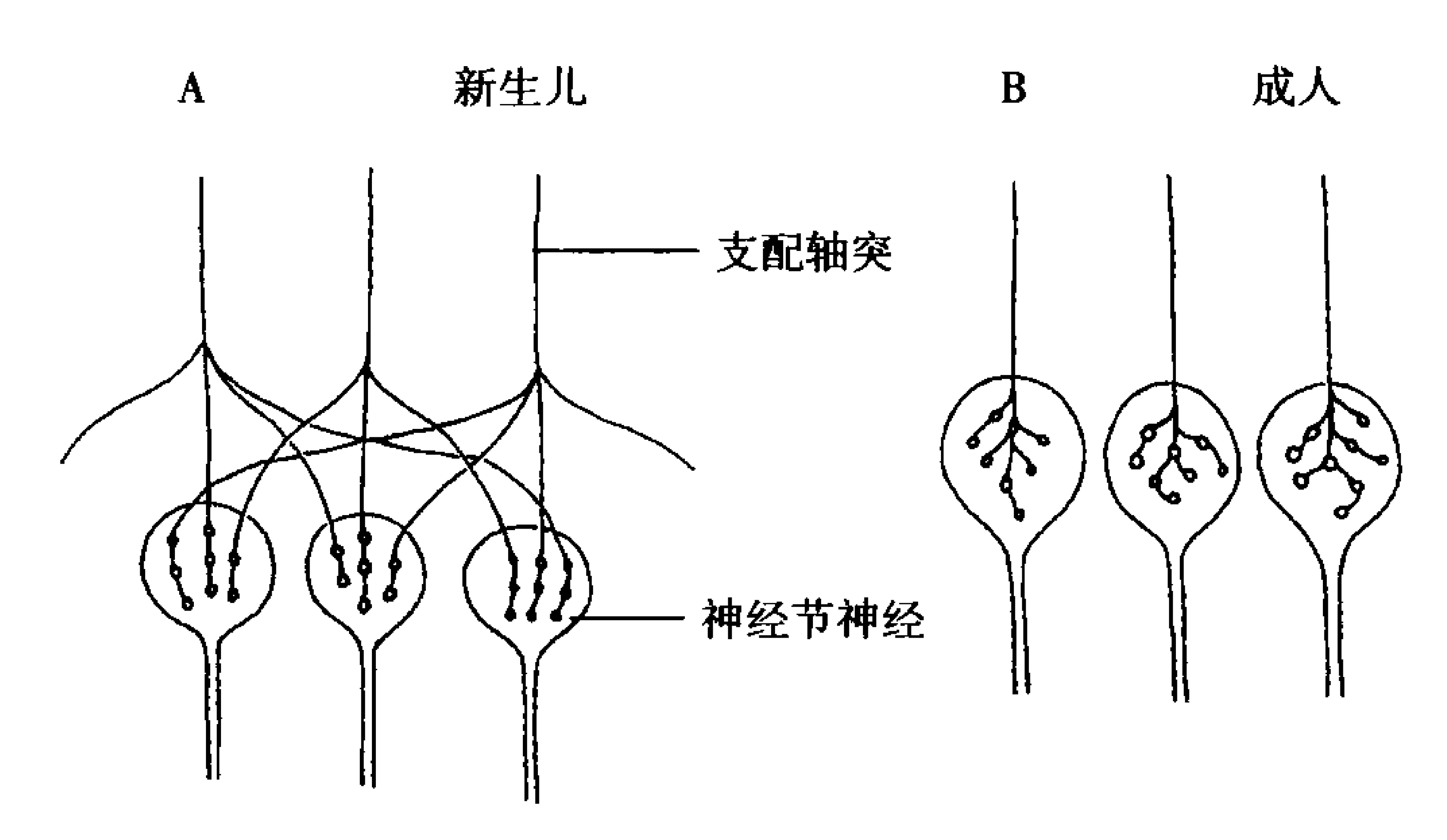


图 2-1 A 图：在自主神经节成熟过程中发生的突触重排的结构图。最初，支配神经节的轴突向数个神经节细胞延伸出分枝，并与所有有联系的细胞建立突触。在成人的脑中(B 图)，一个突触通常仅与单个神经节细胞建立连接，但是这个轴突现在与它支配的细胞建立了众多突触。

在生命最初的数周内，由于肌肉纤维和神经节细胞之间的神经支配关系发生改变，逐渐地仅由一个轴突支配一个肌肉纤维或者自主神经系统中的一个神经节细胞。但是，支配肌肉纤维的轴突分枝通常会与其靶标之间建立更多的突触连接。因此，在这一过程中会丢失某些轴突分枝和突触，但是随后新的分枝和突触又会建立起来，这样，肌肉纤维和神经节细胞之间存在着更多的神经支配。而且，神经支配会更为特异和强大，如图 2-1 所示，其结果可能会对肌肉和神经节细胞形成更好、更为精细的神经调控。

营养作用的机制

在脑成熟过程中，细胞丢失、突起回缩和突触重排这些现象的内在机制是什么呢？这些现象较为明显的意义是传入神经元与其靶向细胞之间信息的交流。这种交流调节着神经元形状、连接性，甚至是细胞存活力。我们可以想象得到，这种信息交换是由化学物质介导的。

一些突触释放的物质对突触后神经元具有营养作用，可以使它们延伸或缩回分枝。其中最为重要的物质是生长因子，例如那些调节细胞死亡、树突和轴突分枝以及脑区中突触神经支配的范围和类型的神经营养因子。我们知道突触前和突触后神经元以及一些胶质细胞可释放神经营养因子。人们把神经营养因子与特异的膜蛋白称为神经营养因子受体（Trk，含酪氨酸激酶），它们发生相互作用。这些受体蛋白是跨膜蛋白，其胞外部分可与神经营养因子结合，而在细胞内的部分则作为激酶起作用。神经营养因子与神经营养因子受体（Trk受体）结合可激活激酶，从而启动胞内一系列的生化反应。通过第一章所描述的参与果蝇眼睛中R7光感受器分化的那些机制，这些细胞内的生化事件可以改变活性、基因表达或者其他功能，如图1-7所示。

第一个被发现同时也是我们目前了解最为清楚的神经营养因子是神经生长因子，它在20世纪50年代由Rita Levi-Montalcini以及与华盛顿大学圣路易斯分校发育生物学家Viktor Hamburger一同工作的意大利年轻博士后先后发现。他们研究了最先由Hamburger观察到的一种现象，即在去除发育中的肢体即肢芽（limb bud）之后，鸡胚脊椎中出现神经元过度死亡。虽然我们已经知道在正常发育过程中会出现一些细胞死亡的现象，但是当生长中的肢体被切除之后，研究者发现神经元死亡的数目惊人。据此他们得出了这样的结论，即肢芽中的目标细胞向发挥支配作用的脊椎神经元发送化学信号，使神经元得以存活。他们进一步推断出，这种物质数量有限，而这导致一些神经元死亡。在肢芽丢失之后，这种物质变得更少了，于是脊椎中便发生了大量细胞死亡的现象。

那么，这种化学信号是什么呢？Levi-Montalcini在华盛顿大学与生化学家Stanley Cohen联手工作，不久后分离出了一个分子量很大的蛋白，他们将之命名为神经生长因子（NGF）。神经生长因子可刺激脊椎神经元的存活和生长，而这后来被证明是从肢体中释放出的化学信号。Levi-Montalcini和Cohen开展的这项研究使得他们在1986年获得了诺贝尔奖。

神经生长因子并不会对所有的神经元都发生作用，但是自从神经生长因子被发现以来，科学家又确认了其他一些相关神经营养蛋白，包括脑源性生长因子（BDNF）和两种密切相关的蛋白：神经营养素3（NT3）和神经营养素4/5（NT4/5）。这些蛋白所作用的神经元的类型及发挥的作用各不相同。但是，它们都能够作用于Trk受体，后者存在于应答细胞上，而且对某种特殊的神经营养因子是特异的。

在鸡的体内，神经生长因子主要作用于脊椎感觉神经元，同时也对自主神经系统神经节细胞神经元产生作用（沿脊椎分布）。在正常发育过程中，这些神经元中大约有1/3死亡，但是如果在脊椎上给予过量的神经生长因子，则大多数神经元都会存活。相反，如果持续给予鸡一种可以使神经生长因子失活的抗体的话，事实上，所有的脊椎感觉神经元和自主神经系统神经节细胞神经元都会死亡。

除了能够促进神经元的存活之外，神经生长因子还可促进树突的生长、脊椎以及自主神经系统神经节细胞神经元突触的形成。图2-2A显示了在连续两周每日给予神经生长因子后新生大鼠的生长状况。将一种致密的染色标记物注射到神经元（神经节细胞）中，在显微镜下观察并绘制图像。处理组动物体内细胞的树突分枝相对于那些对照组动物变得更大、更为复杂。

图2-2B显示了神经生长因子是如何刺激轴突生长的延伸和方向的。在培养物和完整动物中，生长的轴突朝向神经生长因子源生长。因此，神经生长因子似乎能够指引轴突。在图2-2B所示实验中，一个含有神经生长因子的微量移液器缓慢地在培养皿中移动。生长中的轴突会向从移液管中缓慢扩散出来的神经生长因子延伸。

视觉系统的发育

到目前为止，我已经提出，最初大脑是按一种定量的正确模式进行连接的，这是内源性机制的产物，是无需经验即存在的。那么这种最初的连接模式质量如何呢？20世纪60年代，David Hubel 和 Torsten Wiesel 先后在约翰·霍普金斯大学和哈佛医学院中所做的实验揭示了这一方面的情况，他们对新生大鼠和猴子的初级视皮层中神经元的神经活动进行了电记录。视觉信号最初是在皮层进行加工的。Hubel 和 Wiesel 之前曾揭示皮层神经元是如何分析视觉传入信号的。例如，与皮层中传入层接近的神经元具有高度的位置选择性；也就是说，当一束带有特殊方位的光出现在视野合适部位时，这些神经元会产生最佳

的反应。视觉系统沿线的视觉神经元通常会对视野中某个限定区域内即接受区的刺激作出反应。这个实验的惊人之处在于它发现了神经元需要具有特殊方位的延时视觉刺激。如果这束光偏离最佳位置超过 10 度，那么细胞的反应就没有那么好。第一类皮层神经元被称为简单细胞，如图 2-1A 中所示。

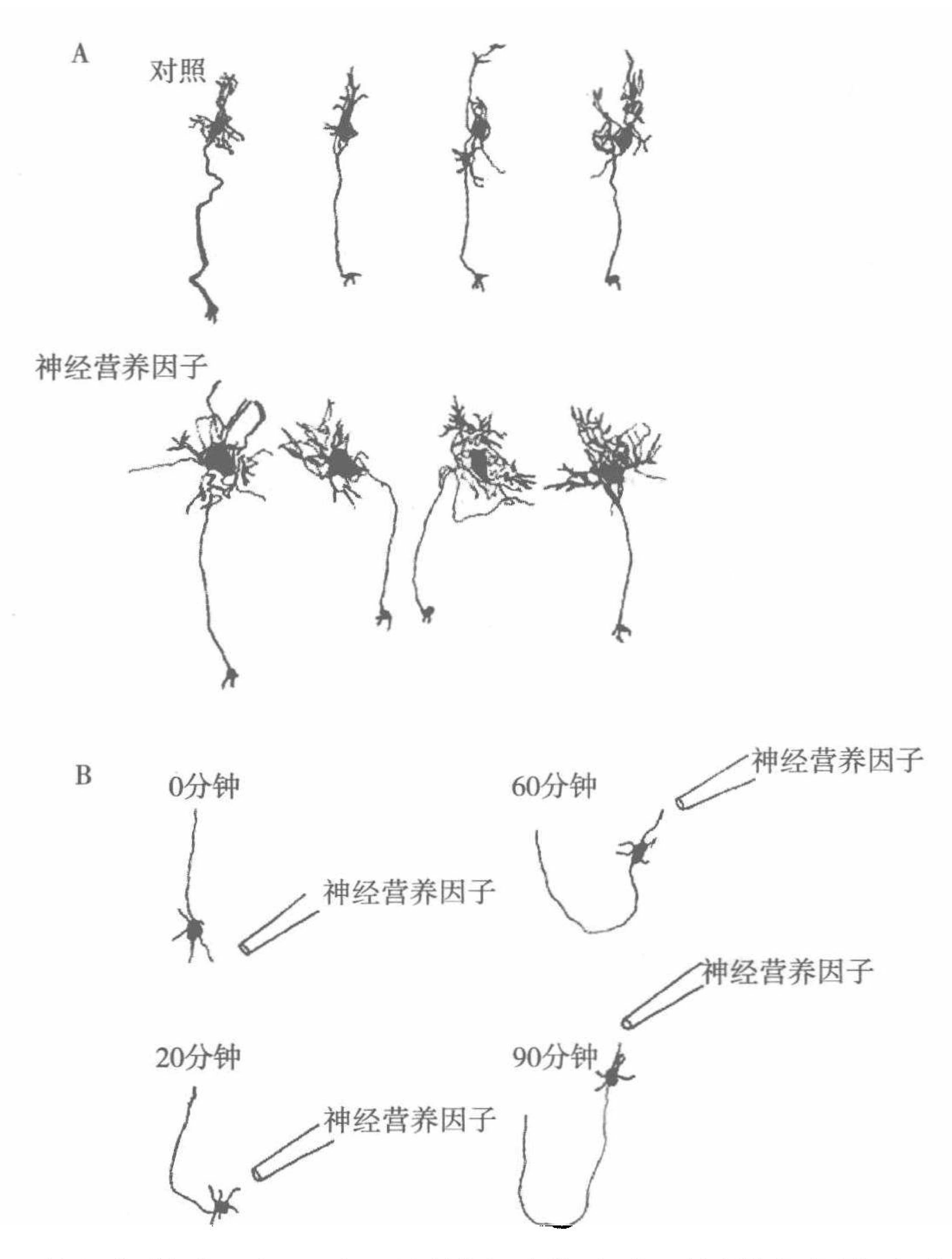


图 2-2 神经营养因子（NGF）对于树突形成（A）以及轴突生长（B）的作用。神经营养因子可显著增加神经节细胞神经元的范围以及树突分枝的数量，它可以改变生长在培养皿中的轴突的生长方向。

Hubel 和 Wiesel 发现，若想最大程度地激活那些在偏离皮层传入层的位置处的细胞，其需求条件会更为苛刻。延时刺激不仅需要有精确的位置，还需要按正确的角度朝某一方位的方向运动。如果刺激保持不动的话，或者定位不正确，这些神经元的应答就会差一些。第二类细胞被称为复杂细胞。

甚至在皮层的这一区域中还观察到了更为特化的细胞，这些神经元看来似

乎代表第三个处理阶段。这些特化的复杂细胞中有一些表现出方向选择性的特性，也就是说，它们只对某一个方位、朝某个特殊方向运动的光束产生反应，如图 2-3B 所示。其他细胞（末端终止细胞）需要特殊波长的光束——它们还对所需刺激添加了另一种限制条件，只有满足这一条件时方可最大程度地激活细胞。

将这些研究获得的信息归纳起来，即初级视皮层区域中已经存在着大量的神经元加工。神经元之间复杂的突触连接对于这些细胞建立如此精细反应显然是必需的。因此，研究新生动物中的这一区域是很理想的，因为它们没有视觉经验。那么神经机制是在动物出生时便已存在，还是会随着动物对视觉环境的反应而开始发育？研究告诉我们，答案非常有趣。

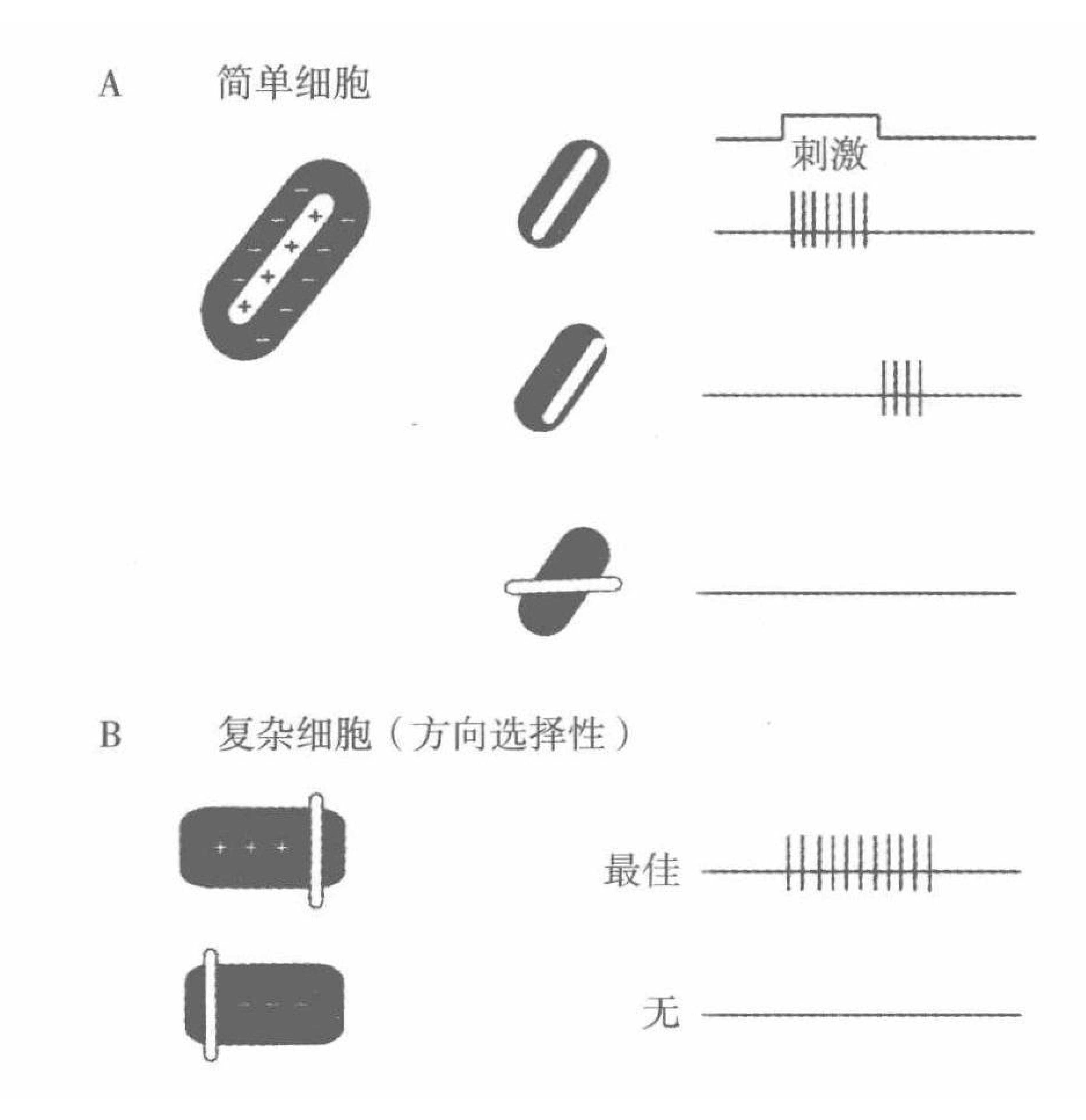


图 2-3　简单皮层神经元（上）和复杂皮层神经元（下）中接受区图（左）及反应（右）。A：简单细胞对于具有方位性同时切合其中心兴奋区（+号）的光束可作出最大程度的应答。将光束移动至周围区域（-号）会引发抑制，并启动细胞的关闭应答。采用方位错误的光束刺激该区域不会产生应答，或应答很弱，兴奋区与抑制区相互作用，抵消了细胞的应答。B：复杂细胞可对某一方位的光束且朝光束方位按正确角度运动的刺激产生反应。绘制的细胞具有方向选择性。朝最佳方向运动可引发强活动；朝无效方向运动，则不会产生活动。

当记录新生猫和猴子的初级视皮层神经元的电活动时，其反应与成年动物很类似。神经元表现出了很好的方位敏感性，而且，如果它们是复杂细胞的

话，还具有很不错的运动敏感性。一些细胞具有方向选择性，另一些则表现出了端点抑制的性质。总之，这些细胞要比成年动物的细胞活动性更差，有时候会出现细胞不能被视觉刺激激活或者取向选择性较差的现象。但是，很明显的是，皮层的这一区域在出生时就已经完备——完善的反应体系的发育是无需经验的。许多必需的环路是由基因决定的——天生就具备所有必需的体系。

在新生猫和猴子的皮层中，并不是一切都与成年动物类似。例如，传入初级视皮层的信号来自于大脑内称为丘脑的区域，特别是来自于丘脑核外侧膝状体（LGN，一种神经元聚集组成的大脑核团，参与特定的神经功能）。外侧膝状体神经元直接从视网膜神经节细胞处接受传入信号。因此，大多数视觉信息通过这些神经元到达皮层。来自双眼的视觉信息在支配外侧膝状体的两根视觉神经处清楚分开，有趣的是，其在外侧膝状体中也是分开的。因此，提供向初级视皮层传入信息的外侧膝状体神经元可以从左眼或右眼传入信息，但不是从双眼传入信息；这被称为单目性。

接受来自外侧膝状体细胞直接输入的皮层神经元也同样是单目性的，它们仅接受来自于一只或另一只眼睛的输入信号。而且它们在侧向横跨皮层的柱或条带中聚集。这些柱可能不是很有规律的，如图 2-4 所示，但是宽度都约为 0.5 毫米。这些条带都是互补的，如果一个条带中的细胞主要受右眼支配，那么另一个条带就基本受左眼支配。

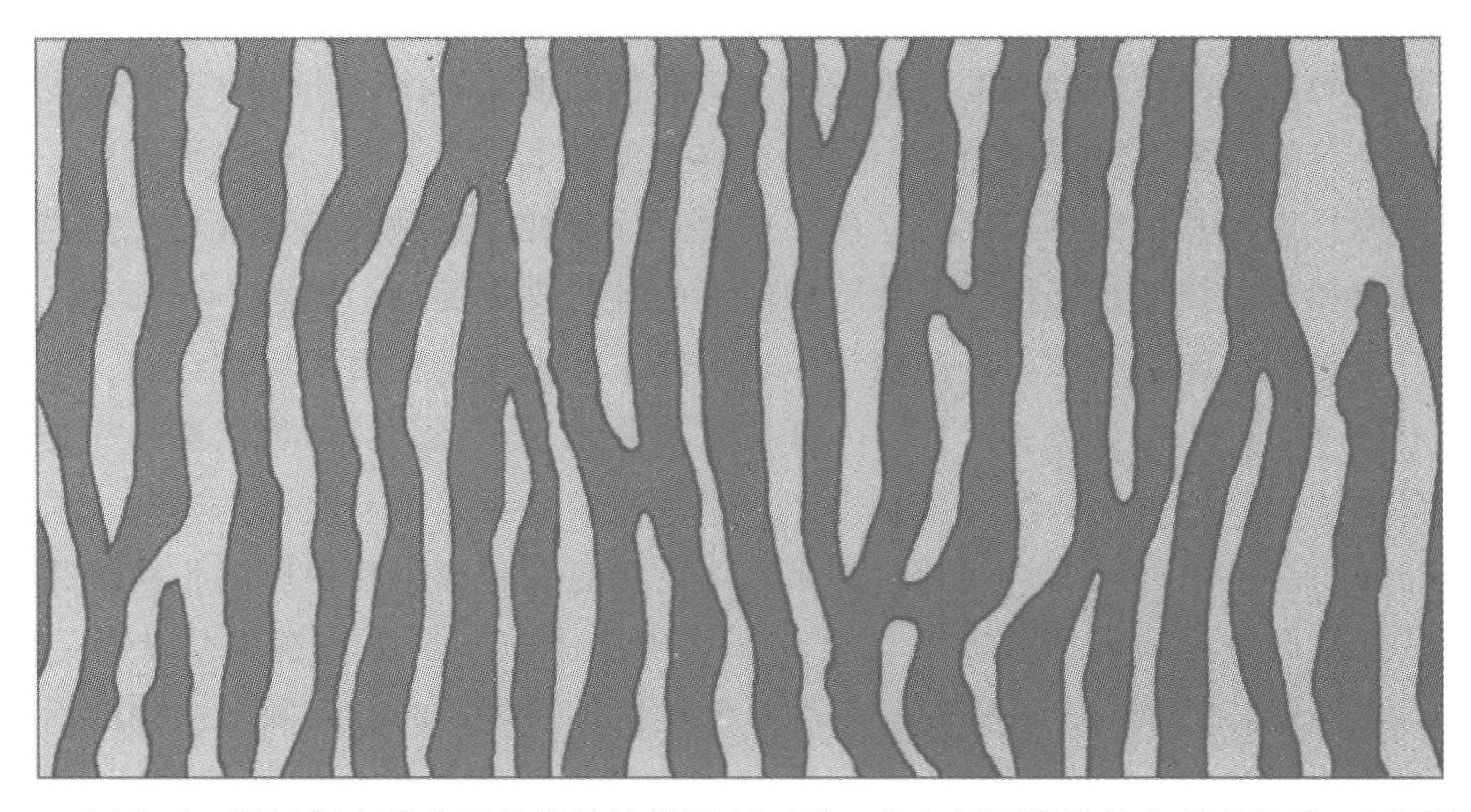


图 2-4　猴子视皮层中视觉优势柱的解剖图示。来自于双眼的输入信号互补，形成了有规律的条带——视觉优势柱——大约 0.5 毫米宽。

通过将放射性氨基酸注射到一只眼睛中可以检测皮层中放射活性的类型，从而显示视觉优势柱的情况（图2-4）。这是通过以下方式进行的：被注射的眼睛中视网膜神经节细胞会吸收放射性氨基酸，用其合成蛋白，然后通过神经节细胞轴突运输到外侧膝状体中。所有的轴突都拥有特殊的转运机制，即从胞体中合成这些物质的地点处沿着轴突将其转运至需要这些物质的终末突触中。通常，突触处会释放具有放射性的蛋白，在那里它们被外侧膝状体神经元吸收。反过来，外侧膝状体神经元通过外侧膝状体神经元的轴突将其中的一些蛋白运送至皮层中。这需要花费一周的时间，那时接受被注射的眼睛的输入的外侧膝状体轴突终末呈放射活性。外侧膝状体输入水平处沿着皮层层切可显示视觉优势柱，由于存在放射性，类似于光，可以使感光胶片上银质颗粒曝光。这样，置于组织切片上的胶片可显示放射性轴突终末的类型。

在皮层中外侧膝状体输入层面的上方和下方，神经元接受来自双眼的输入信号，其范围取决于神经元与输入层的距离。因此，大多数皮层神经元都是双目性的，虽然通常是单目控制神经元。在输入层附近，如前所述，存在着接受所有来自一只眼睛或另一只眼睛——单目输入信号的细胞。另一方面，在新生猫或猴子中，通过记录皮层神经元发现，所有的皮层细胞都是双目控制的，不存在单目控制细胞。也就是说，LGN 轴突终末处附近的皮层细胞，虽然通常仅接受来自单目的传入信号，但起初是接受来自双眼的传入信号的。

将放射性氨基酸注射到一只眼睛后，解剖学研究还显示不存在视觉优势柱；相反，放射活性几乎遍布皮层的输入层中。这是怎么回事呢？通过单个神经支配的外侧膝状体轴突的解剖学检查，我们获取了答案。出生时，支配皮层的轴突分枝并不会分隔成条带，而是在整个皮层上广泛分布。仅在数周后，轴突回缩且重构其轴突终末区，从而形成视觉优势柱。这种回缩过程与先前描述的肌肉和自主神经系统神经节细胞神经元的神经支配类似，如图2-1所示。

虽然在猫和猴子体内外侧膝状体轴突终末的重塑是在出生后进行的，但是看上去并不需要视觉经验。那些一开始就被限制视觉经验的动物仍然会完美地发育出正常的视觉优势柱。虽然出生后这些柱的发育并不需要视觉经验，但是神经元的活性是必需的。例如，如果将药物注射到一只眼睛中以阻止视网膜神经节细胞产生沿轴突传播的电信号，那么皮层中就不会形成视觉优势柱。同样，在外侧膝状体中，当视网膜神经节细胞活性受抑制时，右眼和左眼的活动也不会分隔开来。当眼睛缺乏光刺激时，神经节细胞的电活动是如何产生呢？有趣的是，一旦开始分化，视网膜神经节细胞都会被同时激活，而修正外侧膝状体和初级视皮层中的连接是需要这种同步活动的。

神经节细胞的同步活动并不是偶然现象，但是会产生跨视网膜的活动波。这种波动可持续 2—8 秒，每隔 1—2 分钟一次，局限于这一区域内。也就是说，活动的单次波动并不会沿着整个视网膜传播。同步活动的波动不仅对于进入眼睛特定层的传入信号的分离很重要，而且还对视觉系统的地形投射也非常重要。例如，冷血脊椎动物顶盖上的视网膜神经节细胞的精确地图形成（如图 1-8 所示）就需要神经活动。我们猜想，在波动期间产生的邻近神经节细胞轴突的相关活动对于从最初粗糙投射发育为精细地图是至关重要的。在频闪仪下培育鱼或青蛙，如果频闪仪的光闪与神经节细胞的活动同步，那么就不会修正地图。因此，邻近细胞在一次波动中产生电反应带来的时间差给细胞提供了相对位置的信息，而这对于产生精细地图也是至关重要的。

总之，视觉系统的最初连接不仅需要内源性机制，还需要神经活动。但是，这些都不依赖于视觉经验。视网膜、外侧膝状体和初级视皮层的发育显然依赖于先天状况。不过，对于与更为特异的视觉认识和感知相关的高级视觉中心而言，情况又会如何？其发育需不需要视觉经验呢？

虽然我们对于高级视觉中心知之甚少，但目前已经通过研究下颞叶皮层（在人类中，似乎与面部识别相关）中的视觉区域获得了一些证据。由于中风等因素导致这一区域发生病变的患者无法辨认熟悉的面孔，甚至是配偶的面孔。当其配偶说话时，患者能够立即辨认，因此显然存在着一种视觉感知缺陷。

当对 6 周龄且无视觉经验的猴子的同一区域进行电记录时，神经元对复杂图像作出反应，包括面部，这与成年动物大体类似。因此，即使是非常特化的视觉区域的连接也无需视觉经验来完成指定的功能。但是，对完成复杂视觉识别任务的猴子的行为学研究显示，其能力发展相对缓慢，1 岁时方达到成年动物水平。因此，在这段时间内，参与视觉识别任务的其他脑区一定正在发育，而且其发育可能受经验影响。

那么，视觉经验何时才会在所研究的视觉区域中发挥作用呢？答案是在进行最初的连接之后，而这已经通过剥夺动物的各种视觉刺激精确显示出来。

视觉剥夺

对猫而言，3 周龄之前，视觉经验似乎都对视觉皮层的成熟过程没有任何作用。之后，在视觉剥夺后，皮层生理和解剖方面以及视觉表现都会发生广泛的变化。这种剥夺可以是光剥夺——即在黑暗环境中饲养动物，或者是其他形

式上的剥夺——单目或双目蒙上遮蔽物，或者对单目或双目采用光扩散器，使得光可以到达视网膜，但是无法形成明晰的图像。这些和其他形式的视觉干扰虽然会产生不尽相同的结果，但是都会具有明显持久的视觉变化。在所有的情况下，视觉敏锐度都会大大下降，而且如果对单目实施视觉剥夺的话，视觉系统的双目性会发生巨大改变。

最根本的是，皮层视觉环路最初具有很强的可变性：改变年幼动物的视觉经验一段时间后很容易较大程度地改变皮层视觉环路。这种现象不仅仅在猫中存在，在猴子和其他动物身上也存在，对人类也同样适用。例如，那些出生时便患单眼或双眼晶体混浊或单眼斜视的人，他们受影响的眼睛就会丧失有效视觉——这种情况称为弱视。强有力的证据显示，导致这种有效视觉丧失的内在变化主要发生在皮层中；而在各种形式的视觉剥夺中，视网膜仍然正常，维持着很好的功能，正如外侧膝状体神经元一样。

也许最让人吃惊的是当剥夺一只眼睛的形状视力——单目视力被剥夺时，会诱导皮层发生变化。在一个典型实验中，猫出生一周后，将猫的一只眼睛的眼皮缝合，并维持3个月左右，然后再打开。对视网膜、外侧膝状体和初级视皮层中神经元的记录显示，视网膜和膝状体细胞的性质未发生显著变化，但是皮层细胞发生了巨大变化，特别是细胞的双目性。

剥夺动物最明显的特点是皮层中具有非常少的双目性细胞。所记录的细胞大多数都主要接受来自那只睁开眼所传入的信号，它们都具有单目性，仅受睁开眼的支配。那些封闭着的眼睛所支配或对闭着的眼睛具有偏向性的少数细胞都很不正常。它们只产生微弱的反应，而且反应经常是非特异性的——它们通常具有较差的取向选择性，且应答很慢。而且，所记录的细胞有些对光刺激不产生反应。

那么所记录细胞绝大多数接受来自睁开眼的传入信号，这一事实说明睁开眼掌控那些正常情况下接受来自封闭眼的传入信号，即使不是全部也是大多数的传入信号。换言之，在正常动物体内，睁开眼的输入控制的领域比单目输入的大。那么在单目剥夺动物中，视觉优势柱的情况如何呢？

Torsten Wiesel和David Hubel开展的生理学实验显示，在单目剥夺动物中，视觉优势柱的大小变化很大。接受来自睁开眼输入信息的皮层数量增加许多，相反，接受来自剥夺眼传入信息的皮层数量严重受到限制。对单目剥夺猴子的解剖学研究证实了这些观察，参见图2-5B。

在这里显示的实验中，将放射性材料注射到睁开眼中，然后将皮层的输入层进行层切切片。实验发现，不仅参与睁开眼的皮层数量比封闭眼的皮层数量

大大增加（浅色区域），而且反映来自于剥夺眼的柱型条带也是不连续的。将这幅图与图 2-5A 进行比较，哪幅图显示了正常猴子中视觉优势柱的情况呢？

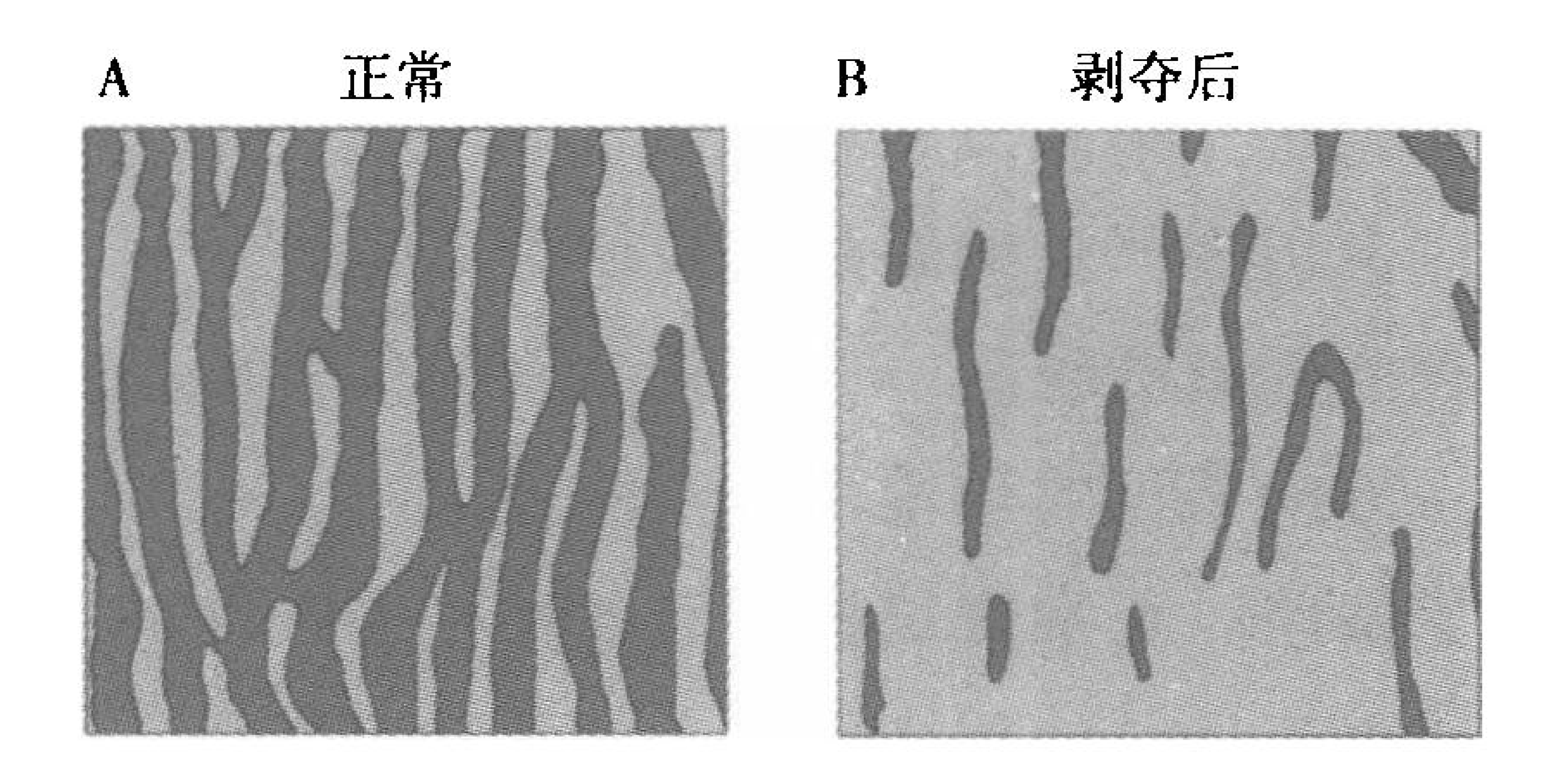


图 2-5 一只单目视觉剥夺的幼猴的视觉优势柱的改变。A：一只猴子的视觉优势柱。B：被剥夺视觉的动物的视觉优势柱。在被剥夺视觉的猴子中，睁开眼的输入（浅色区）的领域要比封闭眼的领域（深色条带）大很多。

那么，一只眼睛是如何接管了另一只眼睛在皮层中的领域呢？一个可行的解释是：来自睁开眼的膝状体轴突终末并不像往常那样回缩许多，相反，来自于封闭眼的轴突纤维则回缩许多。这说明在年幼动物体内，外侧膝状体轴突竞争皮层空间和突触连接。如果每只眼睛向皮层提供同样的输入信息的话，那么竞争是等同的，双眼享有同等的皮层代表区域。如果视觉输入不平等，那么优势眼睛将会占有更多的视觉空间，也可能占有更多的皮层突触。早先在讨论正在发育的神经系统中的细胞死亡时，我们就提到了突触位点和领域竞争的概念，而这似乎适用于许多情况。我们会稍后再谈这一概念。

解释睁开眼比封闭眼拥有更多的皮层代表区域时，另一种说法是，可能由于其轴突拥有更多的终末。也就是说，在接受封闭眼的膝状体神经元中，除了轴突加工的冗余回缩外，接受来自睁开眼输入信号的轴突终末还长出新的突起。

如果将双眼的眼皮都缝合，或将动物饲养在黑暗环境中来剥夺其视觉的话，又会发生什么呢？在黑暗环境下饲养的猫，与未进行视觉剥夺的动物一样，其皮层细胞主要是双目性的，但是所记录的细胞通常无方向选择性。那些眼皮被缝合的猫，双眼视觉剥夺会产生许多无应答性细胞或应答异常的细胞。而且，那些位于接受区的细胞主要是单目性的——它们似乎已经丧失双目性连接。与在黑暗环境下的生长不同，丧失形式视觉会产生不尽相同的改变，而这同样可以在从那些两种剥夺形式中恢复的动物身上看到，这与我们下面看到的一样。

模式识别能力的剥夺

在之前描述的实验中，单眼或双眼所有类型的视觉在被抑制一段时间后，其皮层神经元的反应会出现严重的缺陷。我们可以通过限制视觉世界的一个或另一个方面来诱导较为轻微的缺陷。一个较为明显的实验是将动物饲养在仅有单一方向线条或单一方向条纹的环境中。实验完成后，记录到的皮层神经元对于方向的反应出现了偏差。正常皮层拥有对各种可能方向的反应性；而对于那些在仅能看到水平或垂直条纹的环境下生长的动物，其视觉细胞对于所接触到的方向反应具有选择性。

另一个实验扩展了这一观点。如果动物在幼年时被限制在一个只能看到很少运动或者只能看到朝一个方向运动的环境中，它们的皮层神经元似乎对其环境中运动的敏感度降低，或者具有偏向性。

关键期

有一个重要的问题是，是否在整个生命周期内人类的皮层通路都能被修改。这个问题回答起来比较困难，存在着较多的争议，因为在整个生命周期内，的确存在着脑环路的修饰，这一点我们将在第四章进行阐述。例如，无论我们年龄多大，我们都仍在持续学习，这种学习会给我们的脑带来分子水平上甚至是结构上的改变。但是，毋庸置疑，在年幼的猫、猴子或人类中，视觉剥夺会对皮层生理和解剖方面产生巨大改变，但这种情况通常不会发生在成年动物身上。成年动物，如猫、猴子和人类，即使经历各种长期的视觉剥夺（持续数月至数年），也不会对其视觉行为、皮层神经元的反应和皮层解剖形态产生巨大影响。

为了诱导产生如上所述的变化，必须在动物非常年幼时进行这种剥夺。这种强易感阶段称为关键期或敏感期。在猫中，初级视皮层的关键期从第 3 周开始，持续 4 个月左右；视觉优势柱改变的最强易感时期在第 6 周时达到顶峰，然后下降。在猴子中，从出生至 6 周这段时间内实施的剥夺会产生最严重的影响，在大约 1 个月时达到顶峰，但是从 6 周至 1 岁这段时间内实施的剥夺会导致缺陷。对于人类而言，从 6 个月至 6 岁的这段时间内实施的剥夺会使被剥夺的眼睛发生弱视——视觉敏锐度严重降低甚至丧失。

在强易感期间，给予短期的视觉剥夺会造成非常严重的改变。事实如此，

在一只猴子出生2—4周内给予几天的剥夺所造成的变化的严重程度，与那些在关键期后期眼睛持续闭合数周的动物身上所发生的变化相同。目前，皮层发育中的关键期这个一般概念已经遭到质疑，因为通常这种敏感期不存在明显的起止时间。一些研究者认为，与之相反，皮层的可更改性是一个连续的过程，至多在某个时期具有更强的易感性。但是，在视觉系统中，关键期这一概念似乎非常明显。另一方面，我们还认识到皮层和神经元功能在不同方面存在着不同的关键期。例如，对于猫而言，方向选择性细胞对于方向性改变的易感性通常会保留至第6周，那时视觉优势柱改变的易感性达到顶峰。

此外，关键期也是可以被环境修改的。黑暗培养可通过两种方式改变视觉优势的关键期。敏感度的峰值时间从通常的第6周延迟到第12周左右，而且，关键期的持续时间也显著延长。黑暗培养似乎会减慢甚至是反转皮层的成熟。在3周以内，光束下和黑暗环境中培养的小猫不存在任何差异；但是，黑暗中培养的动物其皮层细胞的反应性下降。并且黑暗中培养的猫会产生更多的非方位敏感性细胞。

有趣的是，在短期暴露在光下后，猫即可改变这种黑暗中培养产生的影响。即使是仅仅6小时的光照似乎就能缩短关键期，刺激视觉皮层成熟。这又是为什么呢？具体细节我们并不知晓，但是如果黑暗中培养的猫仅在光束下暴露几分钟的话，可在1小时左右后检测到皮层中基因表达的改变。这说明，即使是黑暗环境培养的动物，给予短时间的光照也会诱导皮层神经元中的生化改变，从而影响它们的成熟。

恢复

由视觉剥夺导致的皮层的改变很难被反转。例如，当单目视觉剥夺后，如果不打开闭着的眼睛，无论做其他什么事情，都不会使之恢复，而且即使在关键期重新将眼睛打开，也不会有所恢复。在一个实验中，将一个猴子在出生后2周内缝合眼皮并关闭了9天，之后重新打开猴子眼皮，不再对它做任何事情。当猴子4岁时，对动物皮层的记录显示，这只猴子的变化与那些从出生至4岁一直将一只眼睛闭着的猴子相似。

不过如果动物被迫使用被剥夺的眼睛，特别是如果这种被迫使用发生在关键期时，那么能够诱导其很大程度上的恢复。如果将剥夺视觉的眼睛睁开，先前睁开的眼睛闭着，我们会观察到较好的恢复结果。在很久以前，眼科学家就懂得将这种方法应用于患有弱视儿童的治疗中，让他们在改善弱视病眼视觉敏

锐度期间，在正常的眼睛上蒙上一块纱布。

另一方面，虽然被剥夺视觉的眼睛的敏锐度能够有很大改善，但双眼的反应并不会发生很大改善。当记录那些经过类似处理的猫的皮层神经元的反应时，事实上，所有的神经元都变成单目性的，接受来自一只眼睛或另一只眼睛的信号传入。因此，皮层神经元丧失双目性与丧失敏锐度并无联系。这两种视觉属性是独立的。

视觉敏锐度和双目性之间的独立也会导致眼轴偏差，这种情况称为“斜视”。因此，眼睛能够向外转（散开性斜视）或向内转（内斜视）。对于散开性斜视患者而言，两眼的视力通常互补。当看向右方的物体时，他们会使用右眼，而忽略来自左眼的视觉信息。当看向左方的物体时，他们会使用左眼。双眼的视觉敏锐度都是正常的，但是双眼之间缺乏双目性的相互作用。在那些患有散开性斜视的年幼动物中，皮层神经元几乎都是单目性的；半数对左眼产生应答，另一半对右眼产生应答，没有对双眼产生应答的。患有内斜视的猫存在单目性剥夺缺陷。一只眼睛——通常是视轴较直的一方成为优势方，另一只眼睛丧失了高敏锐度。大多数细胞都受到优势眼睛的单目性驱动，仅有非常少数的细胞具有双目性或单一地受内斜视眼睛的支配。

丰富的视觉环境

视觉系统是研究大脑结构发育和成熟的最方便的一部分。通过给予眼睛刺激可激活视觉系统的神经元，同时也能很容易地记录神经元的活动。对一个动物的视觉刺激可以采用不同的方式进行改变，从而探究环境对视觉发育的影响。我们已经指出了这些研究得出的一些重要结论，还有一些其他结论尚未着重指出。例如，虽然初级视皮层对于视觉经验变化所导致的结构和功能的显著变化非常敏感，但是无论是视网膜还是外侧膝状体都未发生这么大的变化。因此，脑区的可塑性并不是一致的——有一些区域的可塑性会较差一些，而且似乎脑高级中枢要比那些低级中枢更容易被修改。这一结论同样适用于不同种类的动物。冷血脊椎动物的脑似乎比我们的脑更不易更改，这可能反映了一个事实，即冷血脊椎动物与哺乳动物相比，其皮层相对于其他脑结构的比例相对较低，这一点我稍后会再次提到。

第二点是在上述所有的实验中，采用一种或另一种方式剥夺了动物的视觉，这就导致视锐度、皮层神经元的双眼视觉、方位选择性、运动敏感度等的丧失。而且，我之前曾强调了脑成熟过程中神经元过度生成和修剪——树突区

的限定、突触重排甚至还有细胞死亡。这可以归纳为一句格言——“用进废退”，而这也正是脑成熟过程的一个重要特征。那么，采取其他途径如何呢？例如，是否能够通过提供一个丰富环境来改善动物的脑环路？

再者，视觉皮层的研究已经展开了对这一途径的探索，需要公正地指出的是，研究结果的可信度也许不如那些从视觉剥夺研究中所获得的结论。但是，我们还是可以得出一些结论。在 20 世纪 70 年代，加州伯克利分校的 Mark Rosensweig 和同事就这方面开展了开创性研究。他们发现，自大鼠断奶后，在丰富环境中成长的大鼠与在较为贫乏的环境中成长的大鼠相比，其皮层各个区域的重量和厚度更大。研究所采用的丰富环境如下，每 10—14 只大鼠为一组居住在一个大笼子中，里面有各种各样的玩具，而且每天更换不同的玩具。此外，这些动物一天中会在一个 4 英寸长的正方形盒子中待不超过 1 个小时，里面有一些其他的玩具。贫乏环境中的动物单独或成双居住在标准实验用的大鼠笼中，没有玩具可供玩耍。

Rosensweig 和同事发现，最与众不同之处在于，分别在丰富环境与贫乏环境中成长的大鼠之间最显著的差异在枕叶（视觉）皮质。在检查枕叶皮质组织后，他们发现，在丰富环境下成长的大鼠的神经元更大，胶质细胞更多。

之后，伊利诺斯大学的 William Greenough 和同事考察了饲养在丰富环境中大鼠的突触结构和密度。他们发现，在丰富环境中饲养 25—55 天的动物，突触增大了 8%。其他一些大鼠研究证实了这一结果，但是一个类似的对猫的研究却未发现显著差异。更有趣甚至令人惊叹的是，在丰富环境中成长的大鼠与那些在贫乏环境中成长的大鼠相比，其神经元平均突触数目增加了 20%—25%。在丰富环境中成长的大鼠每立方毫米的突触数目并没有增加许多，但是由于这些动物的神经元增大，因此每立方毫米的神经元数目减少，而神经元平均突触数目增加了。至少三项研究证实了这些结果，其中两个是用大鼠做的实验，另一个是用猫做的实验。

对在丰富环境中成长的大鼠的枕叶皮质中的单个神经元进行检查，采用相应的检测方法发现，与神经元平均突触数目增加的结果一致，细胞树突棘、树突区域范围也增加 20%。树突区域的范围是通过测量组织切片中可测量树突的全长完成的。也就是说，测量包括延伸出的树突分枝和新分枝的形成。

正如之前提到的那样，上述研究主要是对那些 25—55 天龄的大鼠进行的。当对较老的成年大鼠进行类似的研究时，发现大多数结果一致。在丰富环境中成长的大鼠的枕叶皮质重量增加，神经元平均突触数目增加。年长的动物皮层树突区域是否与丰富环境中成长的年幼动物一样得到扩大，人们对此提出了疑

问。但是总的来说，对于年幼、成年和中年大鼠，其结果都惊人的相似。不过，在年长大鼠中并未观察到与丰富环境中成长的大鼠那样的突触稍稍增大的现象。这一效应（如果属实）只在年幼动物中发生。

这些研究得出的结论是：丰富环境可增加神经元的大小，促进胶质细胞生长，增加神经元平均突触密度，甚至还有突触大小，而且成年动物可以产生与年幼动物同等的效应。另一个需要注意的是，当动物（大鼠）回到标准实验采用的动物笼这种贫乏的环境中时，丰富环境下的突触生长受到抑制。因此可知，由丰富环境产生的大脑生长并不是永恒的。而且对于丰富环境下成长的动物而言，不存在促进神经大小或突触数目增加的时间窗——关键期。发育中的脑较为普遍和重要的特征是，存在着神经元、神经元突起以及突触最初过度增长的现象。它们会在脑成熟过程中被逐渐修剪，起初是通过内源性机制，然后是通过外源性、基于经验的因素；这种脑的塑造具有时间依赖性，它更容易发生在年幼动物而不是成年动物身上。

第三章

行为的发展

在第二章中，我阐述了脑成熟以及经验对脑的塑造方式主要是通过修剪的方式进行的。在这些过程中，精化神经元的树突和轴突区域，使突触发生重排，同时还会丢失一些神经元。脑的这种可塑性大多存在着关键期，即在生命早期中脑结构和功能各个方面对变化存在特别易感的敏感期。在本章中，我会探讨脑的高级功能发育过程中的一些例子，还会阐述许多在前一章中提到的观点。我也会讨论脑发育的一些新研究。

语言

语言显然是人类区别于动物的最重要的特征之一。有些人认为，说话、阅读和书写的能力能够激发我们丰富的内在精神世界——也就是我们所说的觉悟或意识的动力，这些能力可以使我们交流观点与想象，从而激发我们内在的知觉和感觉。

人类最早是在什么时候创造出语言的呢？15 万年前的人类头骨与今天我们的头骨大小相似，这说明古老的人类祖先拥有与我们近似的脑及语言能力。但是，有证据表明，直至 4 万年前才出现了那些我们认为与语言相关的人类行为——仪式、复杂的社交活动、概念和计划、艺术以及象形文字。那么，这样就存在着一个跨度大约为 10 万年的空白期，我们对这段时间内所发生的事情一无所知。目前已经发现了一些 4 万年前现代人类行为的证据——葬礼、贸易和工具制造，但是大多数古生物学者认为，直至 4 万年前人类才能完全称得上是现代人类，而那时语言才开始通用。

人类都拥有语言，正如 Steven Pinker 在他的《语言本能》（*The Language*

Instinct）一书中写到的："虽然有石器社会，却没有石器语言。"所有的人类语言都是精密复杂的。有些原始人虽然不采用书写语言的形式，但是他们都使用复杂的语言（的确，在所有民族中，书写是一种相对新型的发明，最早的书写记录仅可追溯至6 000 年前）。事实上，说话能力并不是一种基本的语言能力，耳聋者使用的手语与口语一样精密。

我们已经尝试教授一些非人类灵长类动物语言，特别是黑猩猩。野生黑猩猩能够发出 36 种不同的声音，这与说英语的人发出 52 种声音在数量上相差不大。黑猩猩发出的每种声音所传递的信息通常都略有不同，而我们发出的每种声音（音素）通常没有任何意义。我们将音素串起来组成词，一名受过教育且讲英语的成年人可掌握约为 8 万字的词汇量。

那么，是否由于黑猩猩和其他非人类灵长类动物的声道以及说话能力与我们存在着差异，因而使它们无法像我们这样组成词语呢？检验这种观点的一条途径是教授黑猩猩手语，这一工作已经开展，特别是亚特兰大约其斯地区灵长类研究中心（Yerkes Regional Primate Center）的 Duane Rumbaugh 和 Sue Savage-Rumbaugh 在这方面做了许多工作。他们能够教会年幼的黑猩猩大约 150 个单词，不过这些动物也只能学会这么多词汇。这些黑猩猩的交流水平与一个两岁半的儿童的水平相当。但是，这一时期正是儿童语言能力开始爆发式增长的时间点。3 岁时，一个儿童通常拥有 1 000 个单词的词汇量，到 4 岁则可能有 4 000 个单词的词汇量。因此，人类与其他所有动物在语言能力方面迥然不同。

语言区域

语言主要受脑皮层区域控制，目前已经确认了两个非常重要的区域——布罗卡区和威尔尼克区。但是，语言还依赖于我们对说话声音的辨别能力以及发出复杂语声的能力。因此，听觉和运动系统都参与说话和语言机制中，当然它们还涉及其他的神经系统。

在这两个皮层区域中，有一个区域对于语言特别重要，那就是布罗卡区，它主要与发音和言语产生相关。它位于皮层额叶中，靠近运动的关键区域，即所谓的初级运动皮层，如图 3-1 所示。

布罗卡区以 19 世纪法国神经科学家、人类学家 Pierre Paul Broca 的名字而命名。这位科学家对那些丧失言语能力者即失语症患者进行研究。他发现大多数患者在皮层中的这个部位（以他的名字命名的部位）存在损伤。这些患者知道他们想要说什么，但是他们的发音能力受损。他们经常无法正确发音。

Broca将自己研究的第一位患者称为Tan，这是因为该患者只能发出“Tan，tan，tan”的声音（偶尔发出诅咒的声音）。

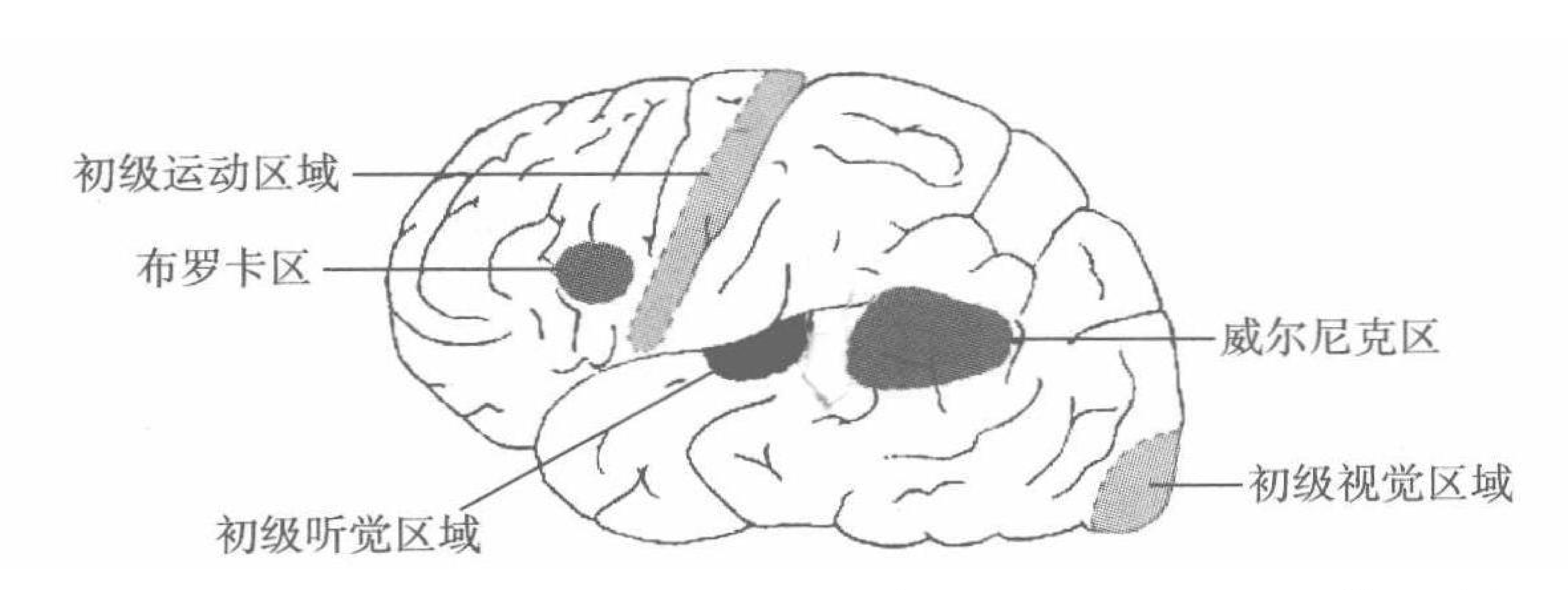


图3-1 皮层左侧表面的侧视图。布罗卡区靠近与面部、舌和颌的运动相关的初级运动区域。威尔尼克区位于初级听觉和视觉区域之间。

布罗卡区的病变还可能导致书写缺陷，甚至手语缺陷。因此，除了参与言语发声之外，这一区域显然还涉及语言的其他更多方面。例如，普遍认为布罗卡区在语言加工中还起着重要的作用。

第二个语言区域称为威尔尼克区，这是以德国心理学家Carl Wernicke的名字命名的。科学家发现，在皮层的颞叶，即所谓的初级听觉和视觉区之间，是皮层中声音和视觉刺激最先进行加工的地方，如图3-1所示。这一区域发生病变的患者通常在言语理解、阅读和书写方面都存在困难。他们能够准确地发出单词的音调，但是在选择词汇时出现问题。他们说出的单词很清晰，可说的句子通常没有任何意义。

正如我之前提到的那样，语言涉及许多神经系统，因此大脑其他部位的病变也会导致语言缺陷。但是，布罗卡区和威尔尼克区显然是生成有意义语言的关键区域。令人奇怪的是，布罗卡区和威尔尼克区都在脑的一侧，通常在脑的左半球（概率为95%）；而其他大多数皮层区域则在脑两个半球中都有代表区域。因此，当左半球受损时，即使右半球完全正常，患者也可能完全失语；而右半球重度损伤也通常不会减弱语言能力。另一方面，当左半球在生命早期阶段受损时，许多儿童都能够使用完好的右半球来学习语言（参见第五章）。

学习语言

据语言学家估算，当今世界上约有6 000种语言，历史上可能曾存在比这多出数千种的语言，但是现在都消失了。那么，人类的脑是如何适应这么多种变化巨大的语言的呢？麻省理工大学语言学家Noam Chomsky在研究了各种语

言后指出，所有的语言之间存在着惊人的相似性。他提出，无论是过去存在过的还是现在使用的语言，都有着共同的语法规则。例如，所有的语言都采用主语、动词和直接宾语的形式。虽然不同语言的这些要素在句子中的排列顺序不同，但是所有的语言都拥有这三类词汇。因此，他猜测，发育中的脑拥有先天神经环路，可以习得现今或曾经存在过的上千种语言中的任意一种。

显然，正如 Chomsky 提出的那样．语言都拥有许多共同特征，但是我们不确定是否如他所言，脑拥有能够处理所有语言的先天环路，或者语言是由于或至少部分由于经验得到发展而形成的，这是存在众多争议的话题。我们几乎可以肯定的是，语言习得涉及了先天机制即天赋，以及习得的经验即教养，虽然人们还不知道两者所占的比例以及对语言习得的贡献比例。毋庸置疑，天生的神经环路会限制语言生成和理解能力，但正如我们所看到的那样，学习也很关键。

在 17 世纪美洲发生的克里奥尔化现象是最令人信服的证据，这一现象支持 Chomsky 的基本观点，即语言存在着某种先天机制。奴隶主把说不同语言且来自非洲不同部落的奴隶聚在一起。这些奴隶根据种植园主的语言很快创造出一种简化的混杂语。混杂语中有着粗糙的语序，但缺乏清晰的语法。奴隶的子女听到的只是这种混杂语，但并未采纳这种语言，而是创造了自己的语言——克里奥尔语言，这种语言具有与其他人类语言相似的语法结构。

另一个证据来自于对一个大型世代同堂家族的基因缺陷的发现，这一家族的成员患有遗传性言语和语言障碍。受其影响的家族成员在发音、辨识语声、理解句子、语法和其他语言技巧方面存在问题。因为这一基因为显性遗传，因此受影响的家族成员的子女中有半数遗传了这种缺陷，目前发现在 27 名后代中有 14 名患有这种缺陷。这一基因称为 FOXP—2，可能编码一种转录因子，一种直接与 DNA 相互作用的蛋白，决定基因表达或不表达。与之相应的是，这种蛋白包含一个可与 DNA 靶区结合的特殊区域。我们尚不清楚这一基因的功能，但是可以明显看出，其在语言和言语相关的脑环路发育中发挥作用。这一基因似乎在 200 000 年前便存在，那个时期差不多是人类大脑演变成现代人类的时期，同时我们也认为从那时起人类开始能使用语言。

全世界的儿童似乎都是以同种模式学习语言的。1 岁时，儿童开始能说几个可辨别的词语；18 个月时，他们开始合并词语；3 岁时，他们能够进行对话，并讲述他们接触的一种或几种语言。虽然倾听他人讲述是非常重要的，但是学习一种语言无需任何正式指导。的确，人们认为，学习语言的过程甚至涉及出生前听语言的过程，即婴儿出生时就偏向于母亲所说的语言，而不是其他语言。很显然，在生命早期阶段接触语言能够加速语言习得过程，同时这也是

语言发展的基础。

在语言习得的运动方面，在 18 个月之前，婴儿便开始咿呀学语，这对于语言发育非常重要。我们都能听到婴儿咿咿呀呀发出“dadada”或“bababa”的声音，而这也正是婴儿言语生成的开始阶段。

显然，幼童习得语言要比成年人更快、更容易，因此人们通常认为，12 个月至 6 岁之间存在着语言习得的关键期或敏感期。那些在 6 岁之前接触一种语言的儿童能快速学会且完美、无任何可察觉口音地使用这种语言。6 岁之后，学习一种新的语言变得较为困难，而至青春期时，学习一种新语言的能力则大大降低。

在 40 岁时学习一种新语言与在 20 岁时学习一种新语言情况类似，虽然有些人可能会比其他人更擅长学习新语言。语言学家说过，成年时学习语言会带有口音。语言专家能够判断一个人是否是成年时学习的语言。从 6 岁至青春期的这段时间内学习一种新语言的儿童大多会保留母语的口音特点。我们经常列举的例子是美国前国务卿 Henry Kissinger，他在 8 岁时来到美国，因此讲说话时带有明显的口音。而他的弟弟 6 岁来到美国，据称没有任何口音。

为什么我们长大后就丧失了学习完美新语言的能力了呢？青少年对许多声音都敏感，但是除非他们在 6 岁之前或更早的时候听过这些声音或讲过这些语言，否则他们会丢失辨识或发出某些声音的能力。例如，日本的成年人无法区别“r”和“l”的声音，但是 7 个月大的日本儿童能够与美国儿童一样较为容易地区别这些声音。而日本本土婴儿在 10 个月大的时候已经丧失了一些区别“r”和“l”的能力。另一方面，美国的婴儿在 10 个月大的时候要比他们在 3 个月之前对这些声音具有更好的辨别能力。

这些研究得出的结论是，6—12 个月的时间段是婴儿区分不同语声的关键期。在所有的语言中，已经发现了 869 种声音或音素，6—8 个月大的婴儿能够区分所有的这些声音或音素，之后他们只使用其中的一个子集——即他们听到的那些，这样他们可对这些声音或因素进行区分和辨别。不同的是，幼童可以模仿成人发出的任何声音，但是这种能力随年龄增加而丧失。到 1 岁半时，婴儿开始发出他们所接触的语言的特征声音，同时他们发出其他语言特征声音的能力会缓慢丧失。

那么，如果一名儿童在 6—10 岁期间不接触任何语言的话，将会有什么结果呢？幸运的是，有关这种情况的记载很少，但是结果却惊人地相似。最近发生的一个案例是，20 世纪 60 年代，一个名叫 Genie 的小姑娘，在 20 个月的时候被患有精神病的父亲锁在一个小黑屋内。她的父亲和她那令人恐惧的哥哥只

会对她大吼大叫，她被禁锢长达10年之久。当她13岁半的时候，人们发现了她，她显得非常沉默。人们采取了很多方法想教会她说话，但她在接受了3年的训练之后，仍然说得很不好。她的语言能力仅与4岁大的儿童相当。她发音很吃力，而且发出的声音含糊不清。如果不给一些上下文提示和手势的话，她经常无法理解话语的意思，显然她在语言和理解能力方面发育迟缓。这个案例中掺杂着这样一个情况，在她被禁锢的时期内，她几乎完全被隔离，包括剥夺感觉和感情事件，人们怀疑她是否存在智力发育迟缓的问题。

Genie在学习语言方面的失败与Victor类似。Victor是“来自阿维龙(Averyron)的野孩子”，他在18世纪早期独自生活在丛林内。据猜测，他在幼年时被父母抛弃，但是他幸存下来，直至12—13岁时才被人们发现。Victor与Genie相似，虽然人们花了很大的努力来教他，他却无法发展正常的语言技能。同样还有一些案例阐述的是幼年时耳聋的患者，在成年期恢复听力后也无法学会说话。

那么，在关键期内脑的语言区究竟发生了什么？当然，我们无法像记录动物视觉区的关键期那样记录这些脑区的神经元活动，因此我们只能推测。我们可以大胆地推测出：正像动物视觉皮层的关键期一样，由于语言经验，神经元能够获得或失去领地，使得突触发生重排，形成新的突触。拓展一下这一观点，也许预示着，在6个月至1岁期间，已经形成了区分和发出任何可能的语音以及习得语法的神经回路。如果不使用这些回路的话，这些回路会为了适应母语而发生重排，甚至有可能丧失。“用进废退”这句适合视觉发育的格言，同样也适合语言的发展。

与视觉系统一样，语言习得所具有的不同属性使之拥有其自身的关键期。语音辨别的关键期可能是最早的，不超过6个月或7个月大的婴儿就能够辨别人类发出的所有语音，但是到10—12个月时，这种能力已经大大降低，婴儿可能会开始表现出能力不足。在发音方面，似乎可以延续到5岁或6岁，这段时间儿童能够学习不带任何口音地说一种语言。然而，一些研究者认为这个关键期可持续至青春期，至少对于某些儿童而言是这样的。需要强调的一点是，语言习得的关键期并不是在某个特定年龄突然结束的，而是在长时间内对各种语言的习得能力呈现出一个逐步下降的趋势，这种趋势叠加的结果就导致人与人之间存在着很大的差异。

至于语法习得，一项对来到美国的韩国儿童和中国儿童开展的研究显示，在他们学习了10年第二语言——英语之后，那些7岁之前便来到美国的儿童与母语是英语的儿童在英语语法掌握水平上相同；相反，那些再大一些才来到

美国的儿童，其语法技能与其到达美国的时间相关。在那些 7 岁之后才来美国的儿童中，较早来美国的儿童的语言能力要更熟练一些。那些 17 岁之后才到达美国的人语法技能与那些较早来的人们相差很大。因此，对于语法而言，其关键期可延续至青春期，但是早在 7 岁时就已经开始关闭，至少对于某些儿童而言是这样的。

在词汇学习方面，似乎不存在着关键期。我们在一生中可以学习新的词语、名字和短语。显然，儿童在学习新词汇方面要比成年人快，而且对许多人而言，高中时词汇的学习处于平台期，但是大学生与研究生和专业学校的学生一样，词汇学习呈现出剧增，这是由于他们接触到了新的学习领域中所运用的词汇。我们会在第四章中回到成人的记忆和学习这一话题上。

鸟鸣

由于人类是世界上唯一掌握语言的生物，研究动物视觉系统时，我们可以采取研究无视觉经历或视觉剥夺的途径，这一点我已经在第二章中讨论过了，而想采用同样的方式从神经生物学的角度研究语言的发展，是相当困难的，事实上也是不可能的。不过，动物的一些系统的确与人类语言具有某些相似性，因此，我们可以对这些系统进行具体分析。鸟鸣就是其中的一个例子。

在现存的 8 500 种鸟类中，有半数是鸣禽。鸟鸣有着多种用途，包括吸引配偶、防御领域或简单地指示一只鸟的位置或存在。同种鸟类可发出类似的鸣叫，但是即使这些鸟类离得不远，其鸣叫差别也会非常大。例如，图 3-2B 所示的是在旧金山湾周边两个地点伯克利和日落海滩记录的白冠带的鸣叫声谱。

单个区域中的鸟鸣声谱都类似，但是两个区域之间却相差非常大。因此可知，与人类语音方言类似，不同地理区域的鸟鸣也不相同。

与人类的语言类似，鸟鸣具有巨大的差异。一些种属的鸟类，像白冠带，可以发出一种显示地域差异性的鸣叫，但是其他种属的鸟还可以发出许多不同的鸣叫。例如，有的鷦鷯可以发出 150 种鸣叫。鸣叫单位（音节）的数量也随鸟鸣变化巨大，金丝雀的单位数量为 30，而棕色长尾莺则大概有 2 000。这与在不同人类语言中发现的语素（音素）的差异具有可比性，人类的语素（音素）少至 15 种，多至 140 种。鸟鸣的另一个特征是，例如，一些斑马雀在其一生中能够精确地发出同一种鸣叫。而其他的鸟类，例如金丝雀，它们会变换鸣叫，每年会将一些新的音节加入到鸣叫中来。

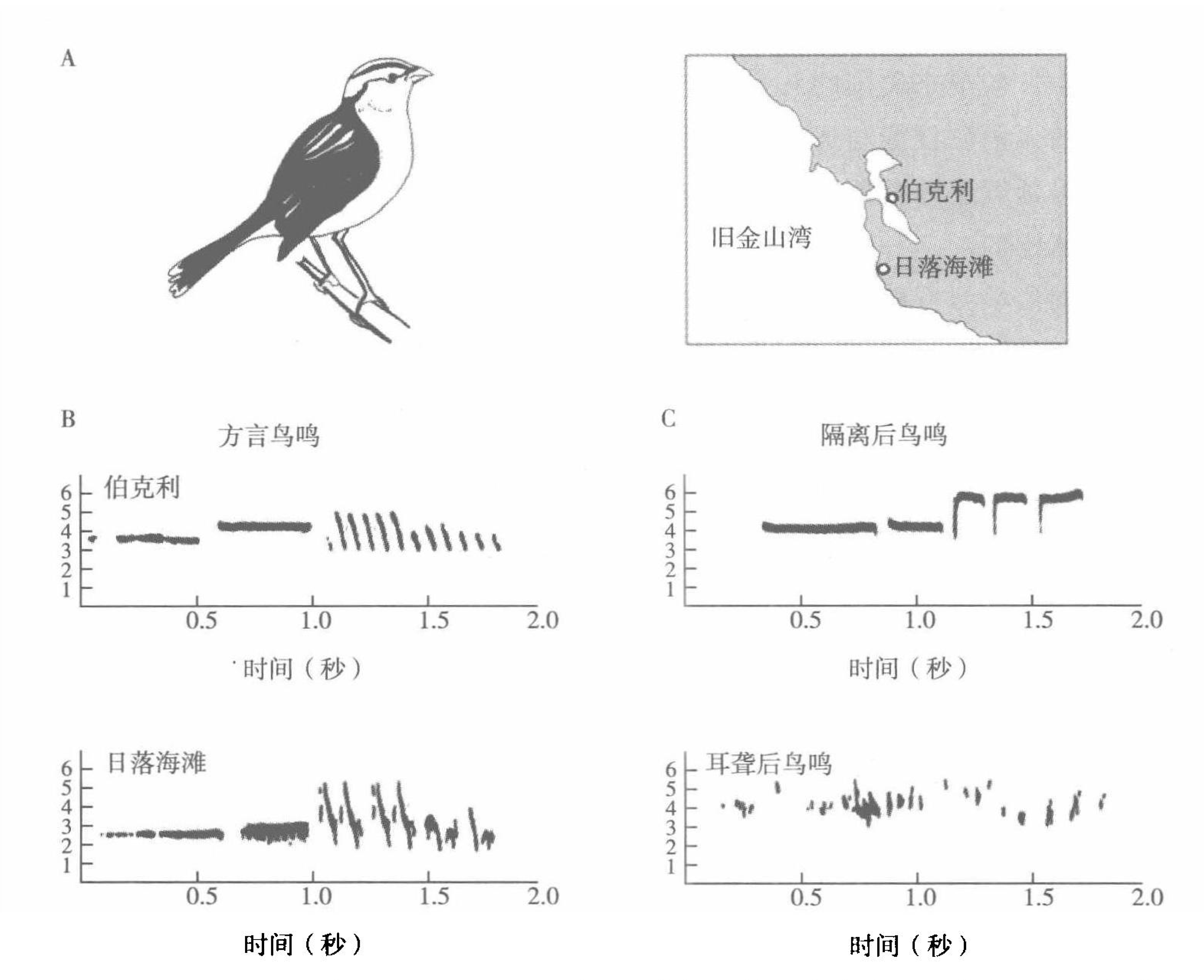


图 3–2　A：位于加利福尼亚旧金山地区距离较近的两个地方——伯克利与日落海滩的白冠带看起来完全一样。B：两个地点的白冠带的鸣叫不同。这些鸣叫可用声波图的形式绘制出来，本图绘制的是声音频率（音色）与时间之间的函数关系。C：单独饲养的鸟类可以鸣叫，但是要比正常的鸣叫更为简单，它们之间的鸣叫差异很大。在学会鸣叫之前耳聋的鸟类同样也会发出非常异常的鸣叫。

那么，鸟鸣是如何形成的？同样，我们可以看到，鸟鸣与人类语言习得之间存在着惊人的相似性，幼鸟通常是从它们的父母那里学习鸣唱。它们表现出对本种属鸣叫很强的偏向性，但是如果它们只接触到另一种鸟类的鸣唱的话，它们仍可以习得这些鸣唱。的确，如果它们能够恰当地接触此类鸣唱，幼鸟可以习得比本种属更为精致的鸣唱。幼鸟对本种属鸣叫很强的偏向性预示着它们对这些鸣唱具有天生的神经环路；但是，与人类相似，它们似乎还能习得某种其他类别的鸣唱，因此，它们还必须具备完成这一功能的恰当的环路模板。

鸟类最初开始学习鸣唱时，经常会发出类似鸣唱的声音，与人类婴儿咿呀学语类似。然后，幼鸟通常能发出成年鸟类鸣唱中包含的可识别的音素，最后，它们开始发出成年鸟类的鸣叫。

鸣唱学习涉及两个元素——鸣唱记忆和鸣唱发声，鸣唱记忆显然存在着关键期或敏感期，鸣唱发声也可能存在着这种时期。鸣唱记忆期从鸟类 2 周龄时便开始，对于白冠带和另一模式的生物如斑马雀而言，这一阶段会持续 8 周。虽然鸟类在 2 周龄之前便能够听，却无法记住那些它们在第二周所听到的本种属的鸣唱。相反，如果它们在 3—4 个月大时才听到鸣唱的话，它们将无法发出正常的鸟鸣。有趣的是，在关键期内饲养在无声隔离环境中的鸟类能够逐渐鸣叫，但是仅能发出一种“孤”鸣，即缺少正常鸟鸣的波谱和时间特征，如图 3-2C 所示。另一方面，如果一只幼鸟在关键期内仅接触正常鸣叫数天，它就能立刻习得鸣叫，并像成年鸟一样精确地鸣叫。如上所述，幼鸟可以学会其他种类的鸣叫，但是如果外族的鸣叫与其正常鸣叫之间存在着很大差异时，鸟类可以发展出隔离后的鸣叫。再者，虽然鸟类能够学习外族的鸣叫，但如果它们仅接触这些鸣叫的话，它们学习这些鸣叫所用的时间还是比学习本种属的鸣叫的时间更长。

在鸣叫记忆关键期的开始阶段，如果一只斑马雀幼鸟接触了一周正常的鸣叫，或时间足够这只鸟记住鸣叫，接下来，即使将它与正常鸣叫隔离或让它接触外族的鸣叫，也不会产生什么差别。一只斑马雀幼鸟在接触正常的鸣叫 1 周后，其鸣叫学习的关键期也就基本终止了。另--方面，如果在关键期开始后将这只鸟隔离在无声环境中数周，然后再让这只鸟听正常的鸣叫，它能够快速学习，但是这种能力显然随年龄减弱，而且在 3 或 4 个月时丧失。鸣叫的呈现方式也是非常重要的。虽然用扩音器播放正常的鸣叫对年幼的鸣雀非常有效，但是对于 50 天龄以上的鸣雀无效。这类年长的鸟需要鸟的现场指导才能学会鸣叫。而其他种属并不需要现场指导去训练年长的鸟——录音指导就很有效了。

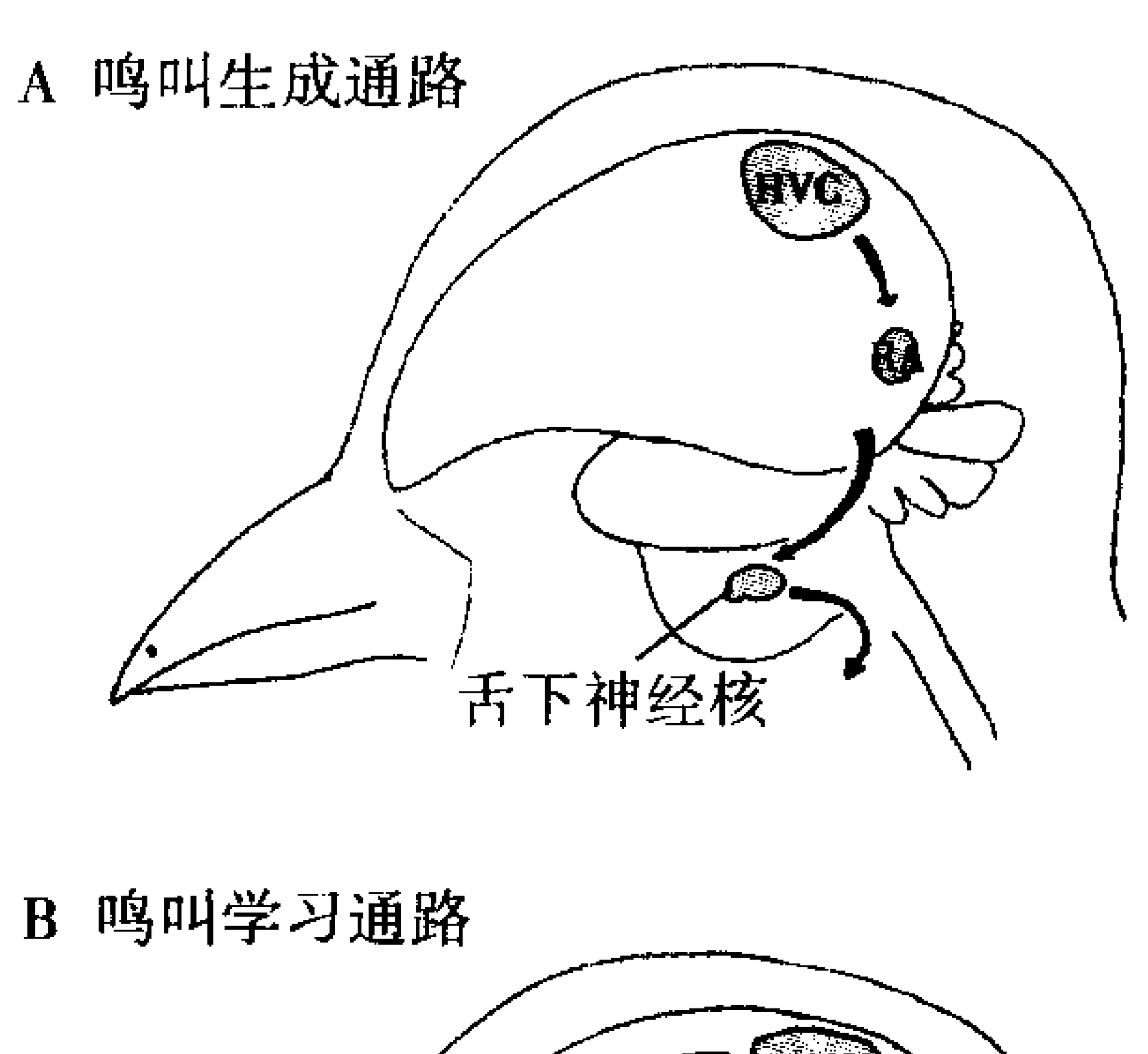
鸟类学习鸣叫，也就是鸣叫发声，是一个与鸣叫记忆不同的过程。白冠带的鸣叫发声是在鸣叫记忆数月之后进行的。虽然情况不一定完全如此，但是鸣叫发声也许会受关键期的限制。学习发声显然是需要听觉反馈的，如果一只鸟的内耳在完成鸣叫记忆、开始鸣叫之前受损致聋，它就无法形成如图 3-2C 中声波图形那样的正常鸣叫。如果一只鸟在学会鸣叫之后致聋，通常它还能发出正常的鸣叫，不再需要声音反馈。

大多数鸟鸣仅由雄性动物发出，因为鸣叫发声受雄性激素睾酮的影响。给予一只处于青春期的鸟高浓度的睾酮后，它会出现鸣叫发展早熟现象，但其鸣叫以一种不正常的方式发展。另一方面，在学会鸣叫之前被阉割的鸟类无法形成正常的鸣叫类型。因此看起来，激素水平会影响鸟类的鸣叫发声，而且激素水平可能还调节发声学习的关键期。随着鸟类性成熟，其体内的睾酮和其他甾

体激素水平升高，其发声学习阶段也可能会关闭。

鸟鸣的神经控制

研究者已经在鸟类的前脑发现了控制鸣叫产生和鸣叫发声学习的特殊区域。（鸟类的前脑与哺乳动物的皮层类似）。这些区域可能还专门负责鸣叫记忆，但是目前尚未确认。由于雄性脑中某些核团（神经元团块）体积增大，因此能首先确定鸣叫产生和发声学习区域。目前已经证实存在两种不同的系统——一种位于前脑后部，负责鸣叫产生；另一种位于前脑前部，是发声学习的关键区域。图 3-3A 和图 3-3B 描述了这两个系统。



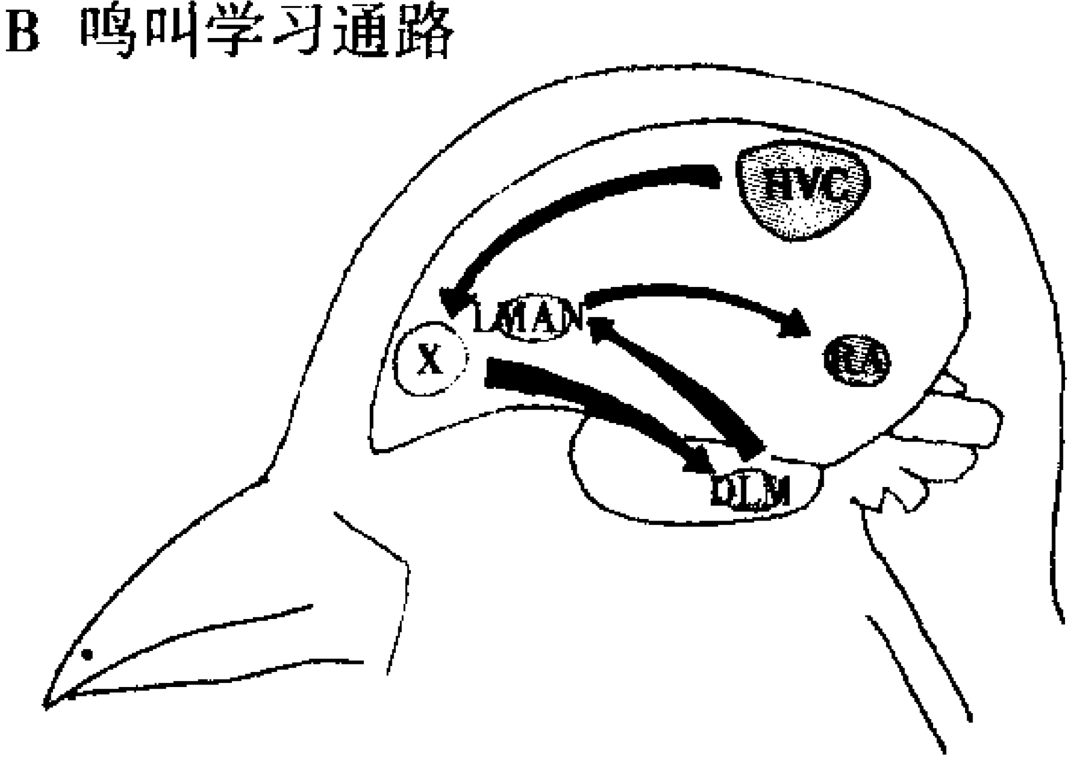


图 3-3　A：鸟鸣生成的神经通路。当一只鸟鸣叫时，神经活动从高级声音中枢（HVC）发出，至弓状皮质栎核（RA），然后至包含控制发声肌肉的运动神经元的后脑核团（舌下神经核）。B：当鸟类学习鸣叫时，高级声音中枢激活了区域 X，区域 X 可支配丘脑背外侧核（DLM）。来自 DLM 的轴突投射至新纹状体前部大细胞核外侧部（LMAN），新纹状体前部大细胞核外侧部又会反过来向弓状皮质栎核产生轴突。

两个前脑后部核团——高级声音中枢（HVC）和弓状皮质栎核（RA）参与了鸣叫产生的过程。当一只鸣禽开始鸣叫时，会从高级声音中枢到弓状皮质栎核区，至包含控制发声肌肉的运动神经元的后脑核团（舌下神经核）传递一种神经活动的波动。高级声音中枢或弓状皮质栎核病变会使鸟类无法产生鸣叫。

前脑前部通路也是由两个核团组成的，包括区域 X 和新纹状体前部大细

胞核外侧部（LMAN）以及丘脑背外侧核（DLM）。如果一只鸟在学习鸣叫的过程中，其新纹状体前部大细胞核外侧部区域发生病变，那么这只鸟的鸣叫就不再会有进展，而是冻结在它当时已经达到的水平上，无法形成成熟的鸣叫。区域 X 的病变也会阻碍鸟类习得稳定的成年鸟类鸣叫。环路研究显示，高级声音中枢支配区域 X，后者反过来支配丘脑背外侧核。丘脑背外侧核的神经元可投射至新纹状体前部大细胞核外侧部，新纹状体前部大细胞核外侧部的轴突可支配弓状皮质栎核，但是目前尚不清楚这一系统的精确工作原理。

区域 X 和新纹状体前部大细胞核外侧部处的神经元可对这只鸟自身鸣叫的声音作出活跃的反应，研究者因此提出了这样一个观点，即前部通路在声音学习中起着指导性作用。前方核团将这只鸟产生的鸣叫与先前记忆的鸣叫进行比较，因此这些神经元可影响后方核团环路，以完成精确的发声。

当鸟类达到性成熟状态后，其发声学习期关闭。有研究显示，位于前脑参与鸟鸣的 4 个核团中的神经元能够与睾酮结合并蓄积睾酮。在这种情况下，新纹状体前部大细胞核外侧部神经元上树突的棘突密度降低，新纹状体前部大细胞核外侧部核团的大小大大退化。这可能正是在性成熟后由于睾酮和其他甾体激素水平上升导致新纹状体前部大细胞核外侧部的指示性作用丧失，这一点仍然存在争论。

同时，高级声音中枢和弓状皮质栎核核团的其他方面也值得注意。例如，雄性动物的这些核团要比雌性动物大许多（雄性金丝雀要比雌性金丝雀至少大五倍）。但是，给雌性金丝雀注射睾酮后这些核团的大小将显著增加。最后，雄性动物的核团大小似乎与其鸣叫技能相关——核团越大，鸣叫得越好。

既然已经确证了参与发声和鸟鸣声音学习的特殊细胞团，那么就有可能找出发声和鸟鸣声音学习区域的环路，从而去解释在发育过程中环路的更改方式。研究者已经发现一些相关现象。例如，新纹状体前部大细胞核外侧部的轴突首先与弓状皮质栎核建立支配关系，而且仅在鸟类开始鸣叫时（例如，斑马雀），高级声音中枢的轴突会进入弓状皮质栎核区域，并建立突触联系。对这种现象的一种猜测是，从新纹状体前部大细胞核外侧部至弓状皮质栎核的早期连接形成了高级声音中枢与弓状皮质栎核之间的连接，但是尚不清楚这一现象是如何产生的。

研究者采用的另一种研究方向是记录那些参与发声和声音学习的各种核团中单个神经元的活动。例如，支配弓状皮质栎核的高级声音中枢中的神经元可以对这只鸟自身的鸣叫产生应答，不会对其他鸟的鸣叫作出应答。的确，如果倒序播放这些鸣叫，这些神经元将不会应答。一种鸣叫的特殊特征可以强有力

地激活单个神经元，但是这些特征必须是出现在整个鸣叫的背景中。

猫头鹰的声音定位

鸟鸣的研究告诉我们许多有关发声和声音学习以及有关声音产生的知识。另一种模式生物系统——猫头鹰的声音定位，在其发育期间也具有高度可变性。这为我们进一步研究关键期的问题以及经验改变神经元和环路的方式提供了思路。

猫头鹰特别擅长声音的空间定位。它们通过两种方式进行：通过比较双耳的激活时间——两耳时间差异——估算进入每只耳朵的声音密度差异。然后它们会在大脑中构建一个听觉空间地图，这与视觉空间地图一致。这一系统使得猫头鹰将头部和眼睛朝向听觉刺激的方向。与我们不同的是，猫头鹰不容易移动眼睛，因此，精确的头部定位对于听觉和视觉空间的校准是非常重要的。听觉和视觉信息在顶盖聚集，而顶盖是一种中脑结构，在非哺乳动物种属中，它主要接受视网膜神经节细胞输入信号，我们曾在第二章对其进行过描述。研究者记录了猫头鹰顶盖神经元活动，发现一些神经元是双模态的；也就是说，它们可同时应答视觉和声音的刺激。而且，当视觉和声音的刺激来自于同一个地方时，神经元作出最强的应答。换句话说，在这些神经元中，视觉和声音接受区域是叠加的。

在早期实验中，斯坦福大学的 Eric Knudsen 和同事给猫头鹰带上耳塞，这样能够降低进入一只耳朵的声音强度。开始时，所有动物都出现了定位方面的错误。成年动物无法在这种佩戴耳塞的情况下进行调整，而那些小于 8 周龄的猫头鹰却可以做到这一点。年幼动物会缓慢地弥补佩戴耳塞带来的缺失。一旦视觉和听觉地图重合，猫头鹰能够根据听觉刺激来修正，移动头部，这样又能重新使声源可视化。有趣但并不意外的是，如果佩戴一只耳塞的猫头鹰被剥夺视力的话，则不会出现上述的代偿现象，这预示着视力在代偿过程中的指导性作用。

研究人员还做了与之相反的实验。如果棱镜可将年幼猫头鹰的视力向右或向左倾斜 10°—20°，这些鸟类开始根据声音来定位声源。当然由于佩戴棱镜，它们无法看到声源。通过记录这些猫头鹰顶盖中神经元的活动发现，其听觉和视觉接受区域不再重合。视觉接受区域不再与听觉接受区域一致。处于青春期的鸟类持续佩戴棱镜 6—8 周，其听觉接受区域逐渐与视觉接受区域重新保持一致。猫头鹰通过改变它应答声音时的头部旋转来弥补佩戴棱镜产生的影响。

而成年猫头鹰通常（参见第二章）无法进行这种代偿，这会一直持续到性成熟，或者大约200—250天龄。因此，这种代偿的关键期与鸣禽的声音学习类似，与性成熟紧密相关。

其他观察也拓展了我们对听觉和视觉地图的建立及其代偿的内在机制的理解。例如，如果年幼猫头鹰佩戴棱镜直至它们成年才去除，动物能重新代偿，它们在数周内就能完全恢复。这说明，最初导致顶盖神经元中听觉和视觉接受区域的正常重叠的大脑环路一直存在着，尽管这一环路未曾使用过，而且可能在那段时间内都保持沉默。成年动物中形成的新环路也许能够解释这种恢复，但是接下来我所描述的实验却可能预示着这种观点是不成立的。

在这些实验中，让年幼猫头鹰佩戴棱镜直至它们进行代偿作用，然后在动物的关键期内再去除。当然，动物和神经元又重新进行代偿作用，但是在猫头鹰成年后再次佩戴棱镜。普通成年猫头鹰无法对棱镜造成的视觉扭曲进行代偿作用，而往往通过一种特殊的方式实现。成年猫头鹰可以代偿它们在青春期时所佩戴的同一棱镜，而无法代偿其他棱镜——也就是说，不是最初所带的棱镜，而是从另一个方向或更大程度上改变视力的那些棱镜。

这些实验说明，幼鸟在最初的代偿期间建立的突触可维持至成年期，并被再次激活。也就是说，幼鸟时期的环路被修改，随后该环路在某段时间内并未使用，然而这一环路却能在其成年后重新激活。这一发现激起了人们的极大兴趣，这对于我们人类教育青少年具有深远的意义。也就是说，早年建立的环路虽然经年不用，却会比我们通常认为的更为持久。我个人的轶事也许与此相关。在我成长过程中，我曾经经常打高尔夫球，但后来有30年基本上放弃了这种运动。当我重拾这种运动时，我发现经过一些练习后能打得像30年前那样好。但是，想超越这一运动水平，却非常困难。

那么，棱镜经验之后的动物其听觉地图是如何与视觉地图校准的呢？听觉空间地图的水平组件是通过中脑核团中耳朵激活（两耳时间差异）的时间差异构建的，后者称为下丘外核（ICX），如图3-4A所示。

下丘外核接受来自另一个中脑核团下丘中心核（ICC）的输入信息，后者中的神经元可对两耳不同的时间差异产生应答，并采用地形方式投射到下丘外核，下丘外核投射到集合听觉和视觉信息的视觉顶盖。也就是说，动物正前方的声音，对于双耳激活不存在时间差，因此下丘外核的这一区域对接受视轴神经元输入的视觉顶盖进行投射。例如沿着顶盖偏离视轴20°运动，如图3-4A所示，投射到顶盖部分的下丘外核轴突存在着适当的两耳时间差异。

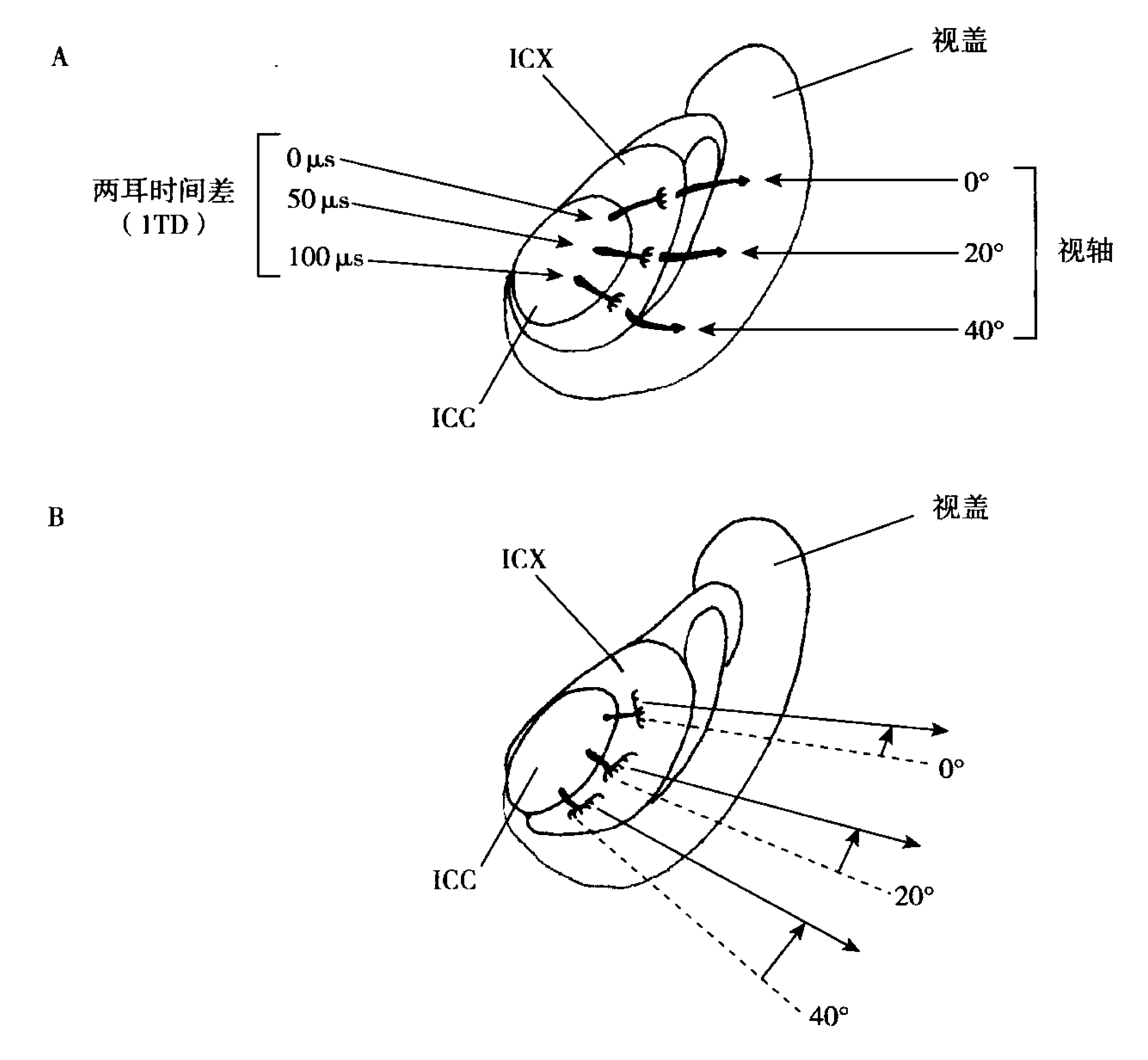


图 3-4　A：猫头鹰脑内参与听觉和视觉空间地图校准的神经通路。来自下丘中心核（ICC）的听觉信息投射至下丘外核，在那里可依据到达两耳的时间差（ITDs）来构建听觉空间地图。猫头鹰正前方的声音可同时到达两耳，因此 ITD 为 0 μs。来自一侧或另一侧的声音由于其距离左耳和右耳的距离不同，产生不同的 ITD。从下丘外核发出后，信号被投射至视盖，听觉和视觉地图在视盖处合并。当 ITD 为 0 μs 时，被激活的下丘外核神经元会投射至视盖神经元，这些神经元可接受动物正前方的视觉刺激（0°视轴）。应答来自左边或右边声音的被激活的下丘外核神经元投射至接受来自右边或右边视野中的视觉信息的顶盖部分。B：棱镜代偿之后，猫头鹰幼仔发生的解剖学改变。如图所示，从下丘中心核投射至下丘外核的神经元的终末分枝明显扩大，而且这一解剖学变化能够解释听觉和视觉地图的重新校准。

下丘中心核神经元至下丘外核区域投射的解剖学检查显示，在发育早期阶段，棱镜经历产生影响，即关键期开始之前，已经建立了正确的地形投射。如图 3-4B 所示，棱镜经历可诱导神经元扩展其分枝，与先前在下丘外核区域中无突触连接的区域建立突触连接。这种突触终末的精细修正似乎能够解释下丘外核空间地图偏移从而与视觉顶盖地图一致的现象。

成年动物去除棱镜后可以发生地图的调整；如果在年幼动物中诱导，动物成年后也会发生地图调整。上述两个观察说明，棱镜经验诱导的神经元改变是具有互相叠加性的，而不是互相抵消的；或许新旧突触都能持续存在，尽管其中一个也许会长期沉默。我们会在第四章中重新回到突触沉默这个问题上来。

印刻——认识父母

我即将描述的最后一个例子是印刻现象。这一现象与语言、鸟鸣或声音定位现象相去甚远，却与它们在发育期间具有许多相同的特征。在许多动物的一生中，特别是鸟类和哺乳动物，首先发生的事件是学习认识父母，这显然具有积极的影响。这一过程被称为亲情印刻，涉及婴儿对视觉、听觉、嗅觉甚至味觉线索的识别和学习。对这些线索的学习发生在出生后早期阶段的短暂且有限定的关键期内。

行为研究者 Konrad Lorenz 于 20 世纪 30 年代和 40 年代在这一领域开展了一些经典性的工作。他主要针对禽类进行研究。他的研究显示，如果他从孵蛋环节便开始独自饲养小鹅，小鹅会对他产生印刻，因此总是跟在他身旁，好像他就是它们的妈妈一样。

之后，由 Lorenz 和其他研究者所做的研究显示，印刻的关键期非常短暂，仅持续数小时。在一个实验中，鸭子仅与数个正在呱呱叫的雄鸭模型中的一个模型接触了 10 分钟。一次接触印刻的影响估计可维持 5—70 个小时，这帮助小鸭们在看到的雄鸭模型和同样嘎嘎叫的雌鸭模型之间进行选择。虽然将雌鸭模型放在比雄鸭模型距离小鸭子更近的地方（雌鸭模型与雄鸭模型分别为 1 英尺与 6 英尺），且雌鸭模型叫得更响，但是大部分小鸭子仍然跟着雄鸭模型而不是雌鸭模型。

其他实验已经扩展了对印刻现象的观察，而且研究者在其他类型的行为学习中也发现了类似的现象。例如，当鸭与其近亲物种和非近亲物种接触时，比方说鹅与人类，那么鸭会对鹅产生印刻。因此，行为研究与从鸟类鸣叫学习的研究得出的结论一致，这说明一定存在着一些先天神经环路在指导它学习，即使这种神经环路具有可塑性。

幼鸟对错误物种产生的印刻会带来长期影响。例如，一只已经对 Lorenz 产生印刻的鸽子会向他求爱，甚至当他把手放在某个位置时，这只鸽子试图与他的手交配。一些鸟类还会对无生命的物体产生印刻。例如，鸡会对在轨道上运动的玩具火车身上载着的小瓶子产生印刻。但是与其他的鸟类相似的是，相

比其他物种，小鸡更偏好自身物种。

显然，接下来需要做的工作是寻找大脑各个部分中神经元生理和形态方面的改变。这方面已经有一些案例可供参考，对形成听觉印刻的珠鸡所进行的研究获得了最有趣的结果。这一物种的听觉印刻会导致前脑一个区域中的神经元，即中喙端新纹状体／上纹状体腹侧（MNH），强烈且特异性地应答印刻声音刺激。有趣的是，在鸟类的中喙端新纹状体／上纹状体腹侧（MNH）中，建立印刻关系的主要神经元的树突棘突数目仅为那些非印刻动物的一半。因为突触主要建立在树突棘上，观察表明，关键期中的经验会导致 MNH 神经元输入的选择性消除。输入的丢失可能与动物对其他听觉刺激产生印刻的能力降低相关。

总之，虽然我们对行为发展（包括关键期）中所发生事件的确切神经生物学证据知之甚少，但是我们目前拥有的证据是，一些系统表现出非常类似的发育特征，这说明其内在机制中存在着某种共同点。而且某些动物可以比较容易地处理这类系统，因此，了解其内在的神经生物学机制是可能的。

第二部分

成人的脑

第四章

教会成年人学习新知识与技能

在前两章中我强调了这样一个观点，即幼小的发育中的脑要比成年脑的可塑性更强，显然这个观点是非常正确的。的确，对于猫头鹰的语言和鸟鸣发展以及声音定位能力而言，青春期或性成熟似乎是丧失关键发展能力的时间点。而且我们都有这样一个经验，即对于一名青春期以前的青少年而言，似乎更容易学会一些运动技能，比如骑自行车，甚至打高尔夫。而且在青少年时学会这些技能后，终生都难以忘记。

一旦我们成年后，脑中的连接就会固定。这种观点虽然很普遍，但是并不正确。最近，对哺乳动物皮层的研究发现，成人脑的可塑性要比我们在数十年前认为的大得多。本章开始部分会就这些发现进行详述，然后阐述皮层可塑性背后的神经生物学机制，特别是当我们学习以及记忆事情时脑中发生的事件。

哺乳动物皮层的可塑性

这种认为成年动物的脑可塑性很低的观点可追溯至20世纪。被尊为“现代神经科学之父”的伟大的西班牙神经解剖学家Santiago Ramóny Cajal在其1913年出版的《神经系统的退化和再生》一书末尾写道：“在成年人的神经中枢中，神经环路是固定的、终结的并且不可改变的。”但是，一些有关皮层区域的研究表明，成年人也会发生皮层结构和功能的巨大改变。其中一些与皮层损伤后产生的改变相关，其他更多的则是对正常经验的应答。显然，我们在一生中都能够学习和记忆新东西，而且如同我们将在后文阐述的，皮层参与学习和记忆。但是几十年来，人们认为这不过是一个特例，对于大部分成年哺乳动

物的脑而言，都如 Cajal 猜想的那样是“不可改变的”。

最初，可能是心理学实验发现了这种观点并不正确。这些心理学实验显示，如果让人类佩戴棱镜，他们将看到上下颠倒的世界，那么受试者可在数天内适应这种变化，然后会对视觉刺激作出非常正常的反应。当去除棱镜后，受试者可再次进行代偿，通常表现得非常迅速（大约在一天即可完成），他们能够再次对这种视觉刺激产生正常的反应。

这个结果与下面实验的结果完全相反。研究者首先切断青蛙的视神经，然后将其眼睛旋转 180 度。结果发现冷血脊椎动物的视神经能够再生，轴突能够重新长出，并与其最初连接的神经元建立突触连接。而且在其视神经再生后，这些动物的眼睛经过旋转仍能作出精确的应答，就仿佛它们的视觉世界是颠倒的。在饲养动物的过程中发现，它们的运动偏差了 180 度：当一只苍蝇出现在其视野的右上象限时，它们对左下象限的运动作出反应，而且这种异常行为是持久的。这些青蛙永远都无法从这种变化中恢复。因此，冷血脊椎动物似乎的确要比哺乳动物的神经系统具有更强的可塑性，其神经系统具有与哺乳动物不同的其他特征，例如，能够再生出中枢神经系统轴突的能力。我们将在下章中谈到这一话题。

一些心理学实验让人类受试者佩戴棱镜，但这些实验并未告诉我们涉及的皮层机制，或者其代偿究竟是否发生在皮层上。皮层感觉输入的改变会导致结构的更改。旧金山加利福尼亚大学的 Michael Merzenich 和同事开展的研究第一次为这一观点提供了证据支持。他们以猴子为研究对象，研究其手指感觉输入是如何经过加工，然后在皮层上进行表征的。躯体感觉信息的表征来自于躯体表面的触觉、压觉、温度和疼痛，并首先在皮层中沿着皮质的一个区带加工，这一区带称为初级躯体感觉区，位于初级运动区的后面。

这一区域以一种有序一致的方式表征躯体表面，虽然该区域并不严格按比例分配。如图 4-1 所示，这是基于加拿大神经外科医生 Wilder Penfield 的研究而绘制的图，他在治疗癫痫患者的手术期间对其脑进行电刺激。当刺激初级躯体感觉区域后，患者报告来自身体某个部位的感觉。躯体感觉较为敏锐的部位拥有更多的神经末梢，反之它们就会占据更多的皮层区域。因此，面部和手比躯体其他部位占据了更多的皮层区域。初级运动区域的情况也是相同的，给予某个部位电刺激后也会导致躯体某个特殊部位的运动。初级运动皮层中较大的区域与那些我们能够较为精确运动的身体部位相关，例如手指、面部。毋庸置疑，这种大面积的皮层代表区与手和面部所具有的较躯体其他部分更好的灵敏度和感觉敏锐度相关。

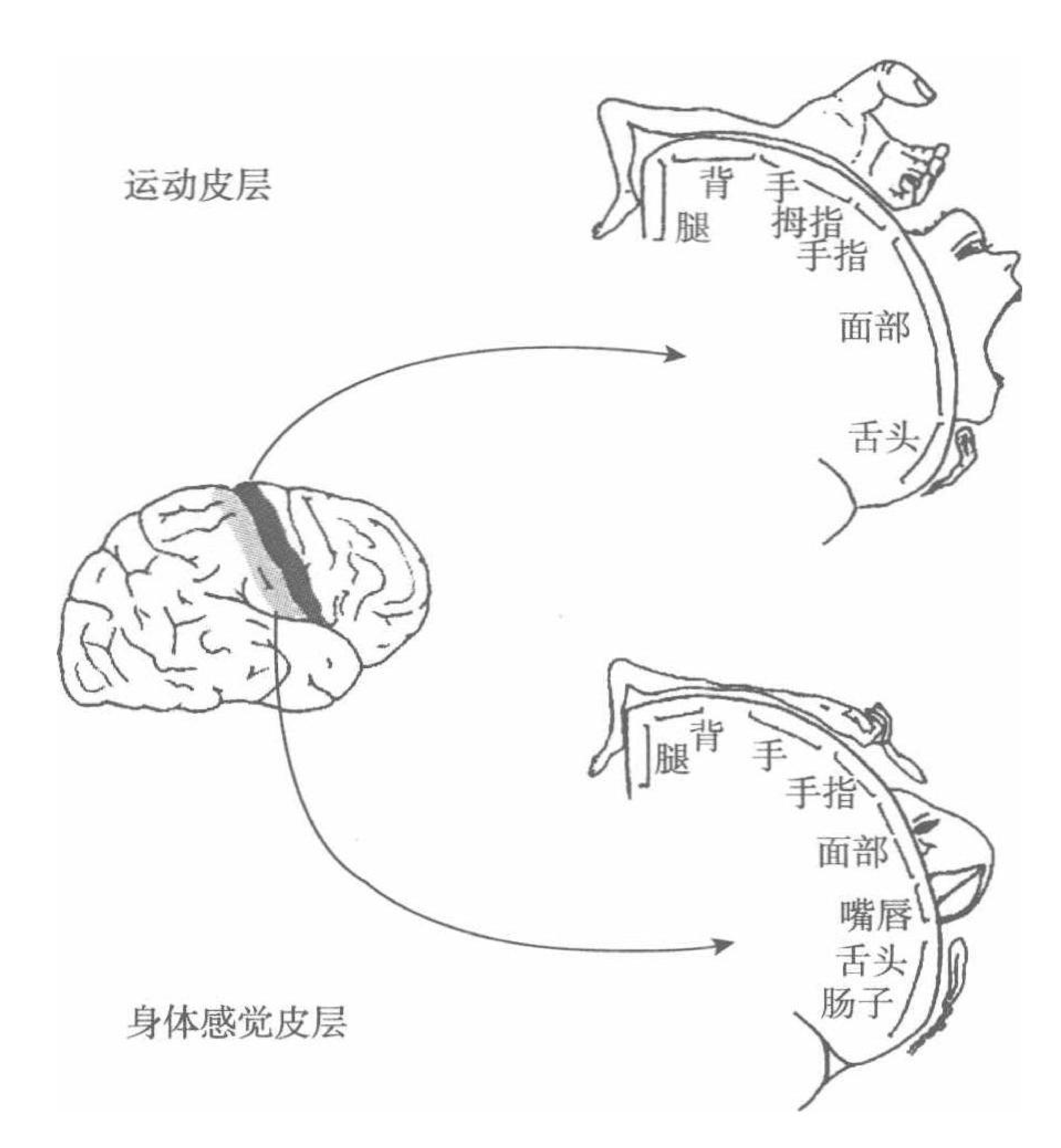


图 4–1　灵长类动物（人类）脑皮层的初级躯体感觉和运动区域。这两幅图显示了与每个区域相关的躯体部位。躯体代表并不成比例；感觉更为敏锐或者运动更为精细的躯体区域（例如手和面部）具有更多的皮层代表区域。

这些皮层代表区也称为地形图，手指与躯体感觉皮层之间建立地形图，因此每根手指都能为皮层的特殊区域提供感觉输入。这些区域如图 4–2A 中有序排列。

通过记录躯体感觉皮层中手/手指区域单个神经元以及确定给予某个神经元感觉输入的手指，Merzenich 和同事首次发现，猴子的手指在皮层上的代表区域差异很大。一些猴子的某个手指或某些手指要比其他手指具有更多的皮层代表区域。但更为有趣的是，他们发现，如果将某个手指的感觉神经切断（称为传入神经阻滞），或者将整个手指切除后，这个手指在皮层上的代表区域将会发生巨大的改变。起初，在记录位于接受截指或传入神经阻滞手指输入区域的神经元时，这些神经元处于静息状态，如图 4–2B 所示。刺激任何手指或手的任何一部分都不会激活大多数神经元。而位于这一区域边缘的某些神经元则例外，它们可能与邻近的手指共享一些神经支配，虽然这种输入通常也处于静息状态（我们稍后将会继续这个话题）。

但随着时间的延长，通过刺激邻近手指，或在某些情况下刺激手的其他部分，可能会激活皮层中发生传入神经阻滞的所有神经元。这需要花一些时间，

可能是数周，甚至是数月，邻近手指会逐渐增加其代表区域，并填充静息区域。如图 4-2B 所示，图中邻近手指在皮层中的代表区域比之前增大。这些实验获得的结论似乎是可以肯定的。成年动物的皮层中可能会形成新的突触和神经元分枝。

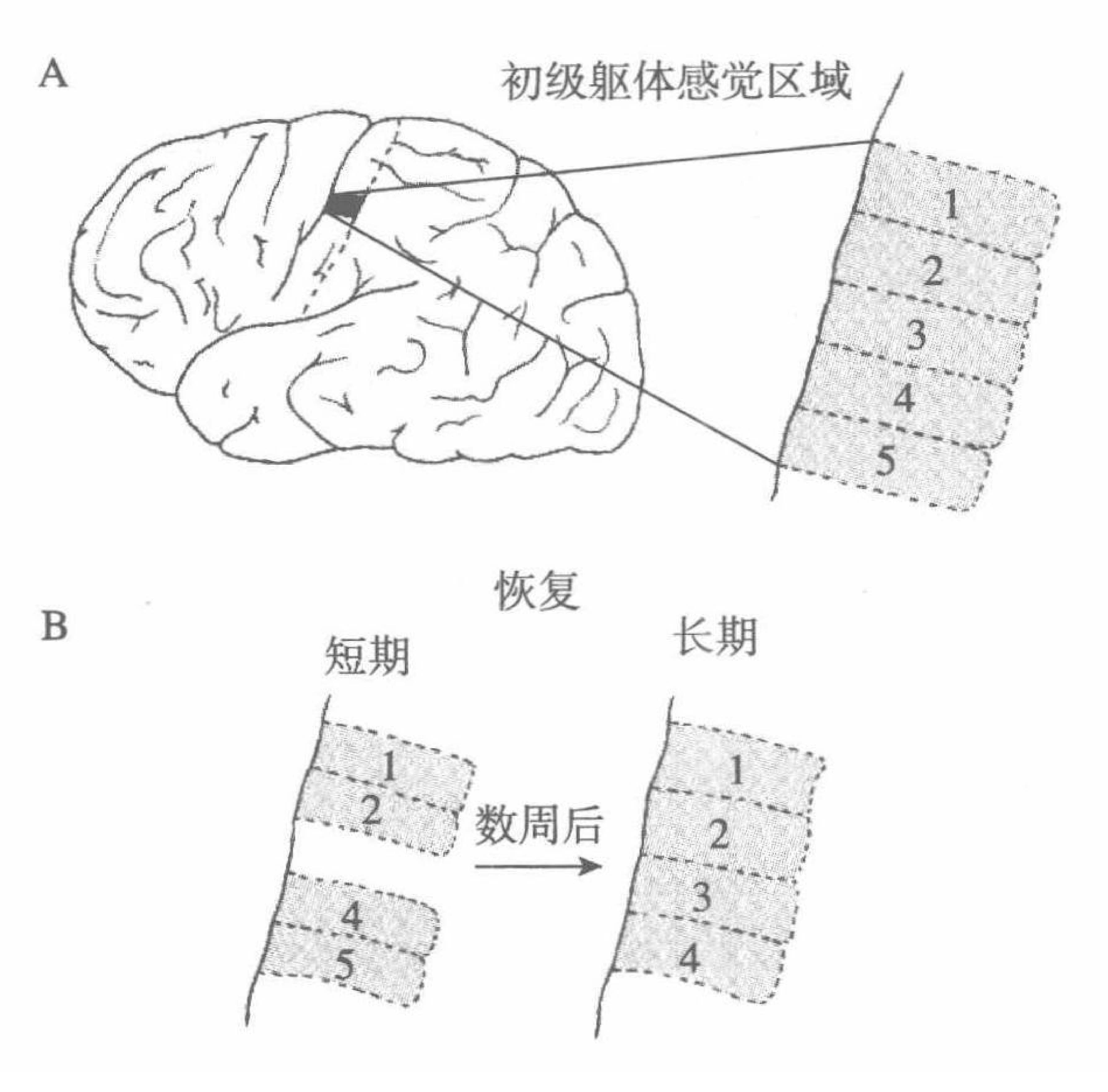


图 4-2　A：猴子皮层中初级躯体感觉区域的手指代表区。B：在切断某个手指的感觉神经后发生的皮层重构（3 号手指）。最初，传入神经阻滞的手指对应的皮层区域处于静息状态，但是随时间延长，这一区域又可接受来自相邻手指中神经元的输入。然后其余手指在皮层上的代表区域增大。

实验提出了这样一个问题，在躯体发生传入神经阻滞或丧失传入信息之后，成人皮层中发生的重构占多大比例？在一项涉及截指的实验中，静息皮层的填充非常有限——其代表区域的改变仅为皮层的 1—2 毫米。其他研究者基于不同目的开展了更为广泛的传入神经阻滞实验，将猴子的整个肢体与皮层之间的支配神经切断。逐渐地（直至传入神经阻滞 12 年后方进行记录）发现其整个躯体感觉皮层的手—手臂区域被填充，距离皮层 10—14 毫米。邻近躯体感觉皮层中的手—手臂区域受面部神经支配（如图 4-1 中所示），刺激面部，特别是下颌与下巴，能够激活传入神经阻滞区域的神经元。目前尚不清楚躯体感觉皮层的这种重组的精确完成时间。如前面所提到的，在传入神经阻滞超过 12 年的时间才进行记录。

加利福尼亚大学圣地亚哥分校的 Vilayamur Ramachandran 开展的实验表

明，截肢者皮层中存在着类似的重组。如果用一片棉花轻轻触及截肢者的面部，受试者报告被截去的手有被触摸的感觉。如图 4-3 所示，的确可在面部发现手的粗略代表区域。

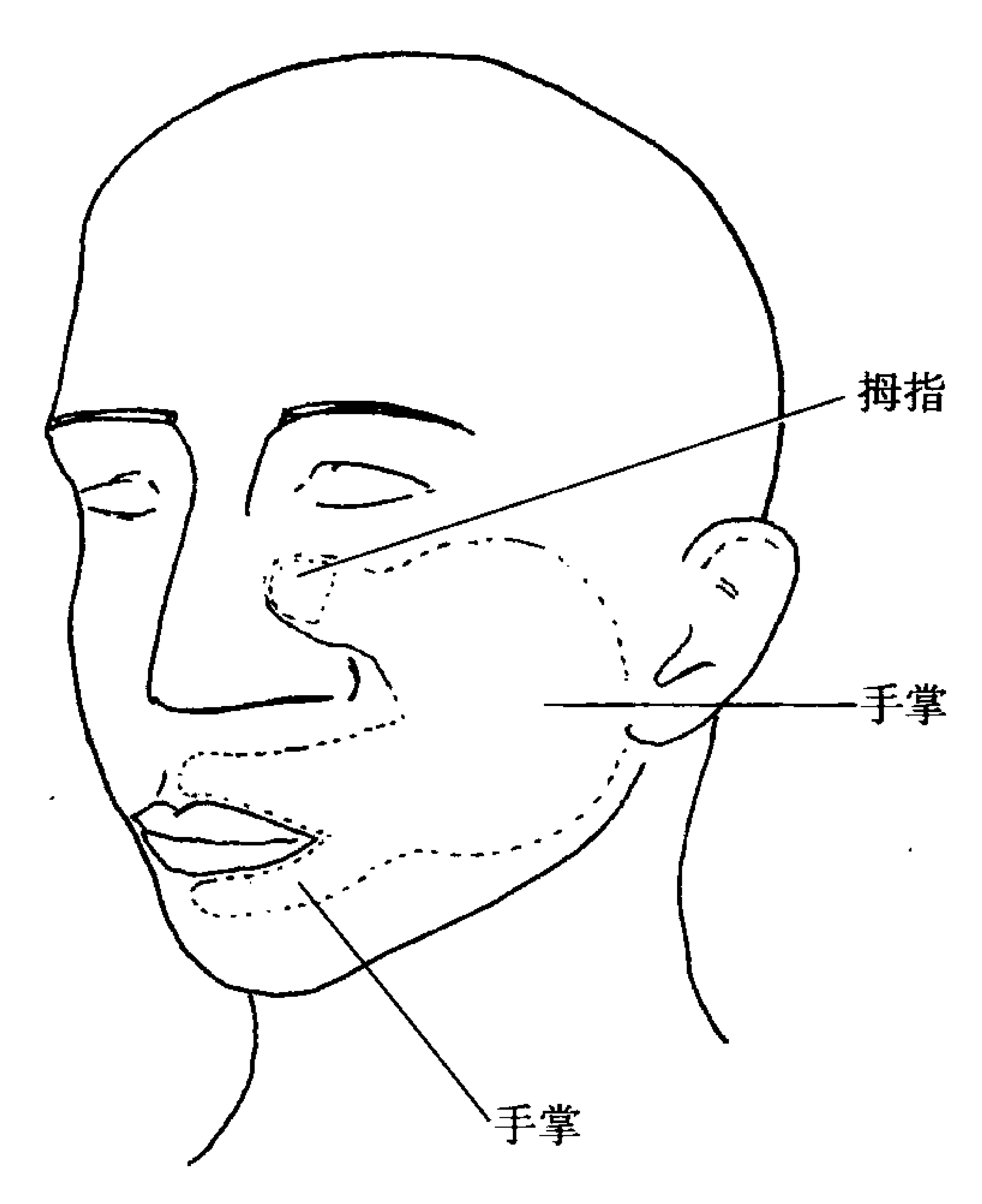


图 4-3 如果用一片棉花轻轻触及截肢者的面部，截肢者通常会报告感觉到触摸了被截去的手。这些人的面部取代了手的初步感觉代表区。

触摸面颊能够诱导拇指被触摸的感觉；触摸上唇能够诱导无名指被触摸的感觉；触摸小指能够诱导唇下区被触摸的感觉。或许面部区域可以扩展到皮层的肢体区域。在用光照射面部后，受试者会产生肢体感觉，这一现象激起了研究者的极大兴趣。目前已经提出这样一个观点，认为这可能与“幻痛”(phantom pain) 有关，截肢患者能够描绘被截肢体的感觉与疼痛。

学习新的技能

为了发现在给予手指强刺激之后皮层发生的改变，Merzenich 和同事还做了与之相反的实验。这些实验显示，如果训练猴子使用两个或三个手指头旋转盘子来获取食物，在 3 周至 7 个月中这些猴子旋转过数千个盘子之后，猴子指尖的躯体感觉皮层区域就扩大了。而且，其活动得到记录的每个皮层神经元接受到了来自某个手指较小区域的输入的区域输入的每个皮层神经元的活动，这

表明这些指尖具有较高的触觉敏锐度。如果仅用一根手指旋转盘子，那么皮层扩展将会只局限于这根手指。

有关这些猴子的其他观察也值得注意。在给予猴子的两根或三根手指数周强烈且同步的刺激后，不仅所刺激的手指对应的皮层区域会扩大，同时这些区域还会在某种程度上发生融合。在那些扩大的区域中记录单个神经元时，通常会接受超过一根手指的输入信号，而这些情况在正常的动物中没有观察到。

另一个有趣的发现是：这些实验中的动物无法独立移动受影响的手指，这说明其运动系统通路也发生了一些变化。的确，在那些通过受训可用手指操纵小物件的猴子的初级运动皮层中，观察到一种相似的重组类型。训练后，对手指运动有所贡献的运动皮层的容量会增加，而那些有助于腕部或下臂运动的皮层区域却被压缩了。如果训练一只猴子完成一项需要下臂参与的任务的话，则会观察到相反的结果——手指的皮层区域会减少，相反下臂的皮层区域会增加。

那么，那些进行特殊运动的人是否也会发生类似的变化呢？最令人信服的证据来自脑磁图成像（MEG），主要对使用左手弹奏和右手拉弦的小提琴演奏者的皮层代表区进行研究。在弦乐器演奏者中，其左手手指的皮层代表区要比右手手指多。与预期结果一致，那些在 12 岁之前就学习演奏的受试者的左手手指代表区要比那些之后才开始学习演奏的受试者有着惊人的增加。但是，对于 12 岁之后学习演奏的受试者，其左手手指的皮层代表区较其右手手指有显著的增加。另外一项实验来自那些可熟练阅读布莱叶点字法的人类受试者，脑磁图成像记录发现，所记录到的其阅读手指的反应要比另一只手上的同一根手指显著增加。

那么，皮层其他部分的情况如何呢——它们是否与躯体感觉或运动皮层表现出类似的可塑性变化？从各种哺乳动物的初级视觉和听觉皮层的实验获得的结果看来，这一问题的答案是肯定的。如果一只猴子双眼视网膜的相应部分发生病变的话，那么接受来自视野区域输入的初级视觉皮层区域最初会处于静息状态。经过数周或数月后，静息区开始再次对视野邻近区的视觉刺激产生应答。逐渐地，光束可激活整个区域，投射至视网膜上。曾有报道指出天竺鼠的听觉皮层也存在有同样的结果。对内耳耳蜗制造病变使动物对某种声调的听力受损，皮层发生重组后，皮层中曾接受病变区域输入的部分可对耳蜗邻近区域的声调频率产生应答。

另一个非常重要的问题是，是否成年哺乳动物的整个脑都会表现出可塑性，还是仅在皮层中存在可塑性？让我们回顾一下猫和猴子在关键期被剥夺视

觉后的情况，其皮层要比外侧膝状核（LGN）或视网膜所受影响大得多。成人的脑的可塑性情况也是一样。虽然成人皮层下结构会发生一些可塑性变化，但是可塑性变化似乎主要发生在皮层。例如，洛克菲勒大学的 Charles Gilbert 和 Torsten Wiesel 发现，在双眼视网膜病变两个月后，虽然受影响的皮层区域会对视网膜刺激再次产生应答，但是外侧膝状核的相应区域还是保持静息状态。

训练猴子完成涉及多个手指的触觉任务，并同时刺激其手指后观察到了类似的结果。逐渐地，一些皮层神经元可以对不止一根手指接受的刺激产生应答，这种现象在对照动物中未观察到。但是，来自那些接受来自手指输入并投射至躯体感觉皮层的丘脑神经元的记录显示，未发现多个手指的输入。这说明皮层整合了不同手指来源的感官信息。

那么这些皮层重组的内在机制是什么呢？文献记载并不详尽，但是如上所述，我们认为这可能反映了皮层内神经元突起生长以及新突触的形成。在第二章结尾描述的那些接触丰富环境的大鼠视皮层中的解剖学变化也许能提供一个模型。如前所述，可在大鼠幼仔和成年大鼠中诱导出大部分与此类似的皮层变化。为证实这一观点，Gilbert 实验室研究表明，在视网膜发生病变后，传入神经组织区域周围的皮层神经元发出的轴突可延伸出旁系的分枝，进入那些被剥夺的区域。另一方面，来自外侧膝状核的轴突则不能延伸进入被剥夺的区域，它们会继续只与那些最初建立神经支配关系的皮层区域保持支配关系。因此，皮层重组似乎主要反映皮质—皮质的可塑性，而不是皮层输入的可塑性。伴随皮质—皮质轴突的延伸，新轴突分枝终末所建立的突触连接也在增加。

新突触形成的机制：海马、记忆与学习

神经科学家对于发现学习和记忆的基础有着浓厚的兴趣。认为学习和记忆涉及突触改变的这一观点可追溯至 19 世纪，例如，通过增加或减少突触强度，或促进新神经元的突起生长和全新突触的形成，但是，直到最近才获得了足够的证据来支持这些观点。而且，由于神经科学家已经发现了参与记忆和学习的皮层部分中发生的神经生物学现象，现在已经越来越清楚，在个体发育期间和成人皮层中，整个脑都存在类似的现象。

在个体发育期间以及当我们学习和记忆新事物的过程中，存在共同的内在可塑性机制。由外周病变和广泛训练诱导产生的成人皮层重组可能发生着类似的机制。由于从记忆和学习机制的研究中才能最好地理解这些现象，我把这项

工作作为一个模型。

海马和巩固记忆

海马这一皮层区域位于皮层颞叶深处，至少半个世纪以来，人们认为它是记忆形成的一个关键结构。临近海马的皮层区域，特别是那些为海马提供输入的区域，也对长期记忆的形成非常关键。我们的脑内有两个海马区域，如图 4-4 所示，在两个脑半球下各有一个，因此，我们可能不会注意到一个海马区域的丧失或退化。但是，如果失去两个海马区域以及临近皮层组织的话，结果可能是灾难性的。我们对一些事情的记忆将仅会维持数分钟。

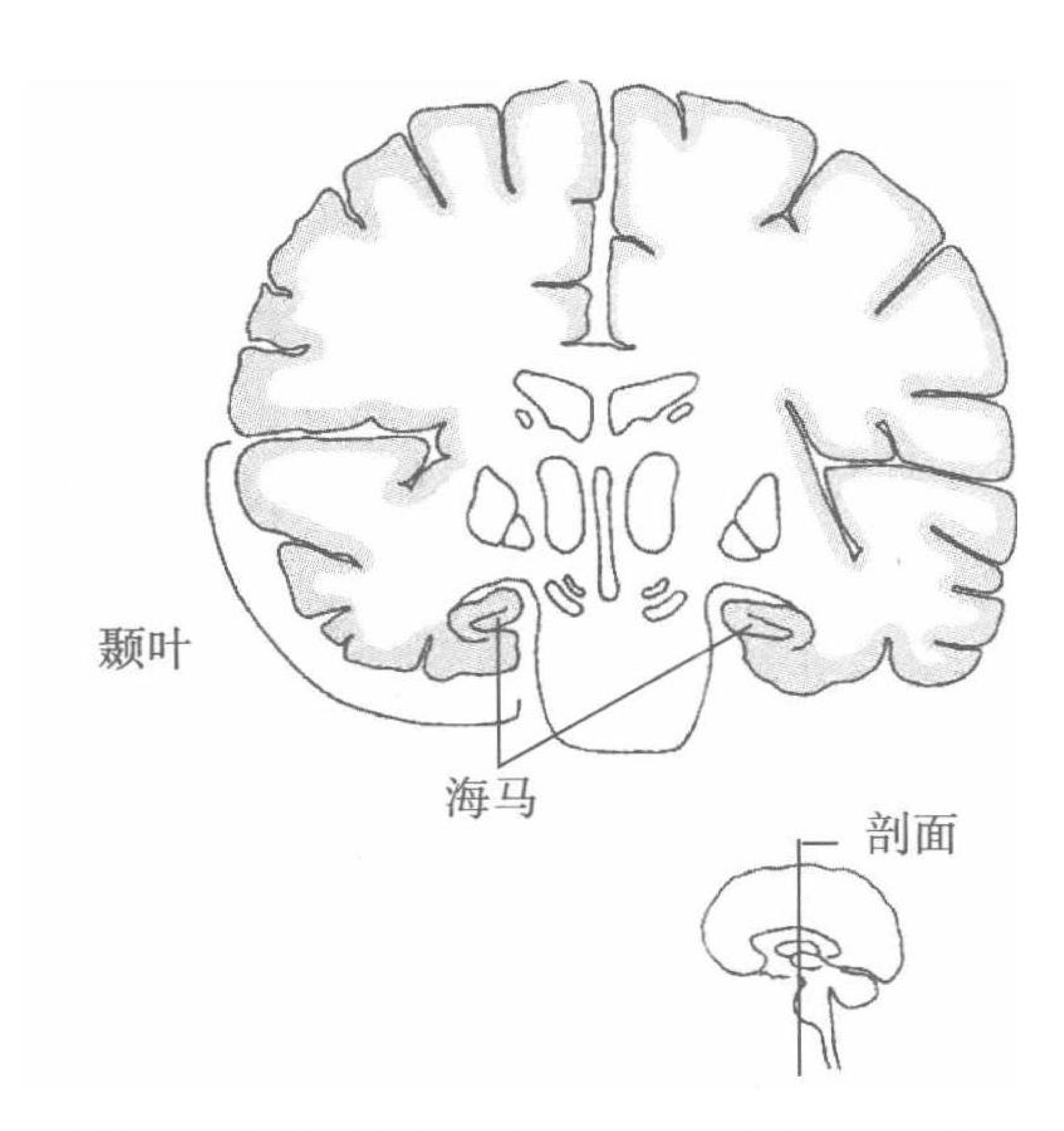


图 4-4　脑中部（插图所示）的纵切图，颞叶下海马区域的位置。

1953 年，一名严重癫痫的年轻患者身上发生了戏剧化的事情，由于人们认为这一疾病源于他脑中的海马区域，于是医生将他的海马区域和临近的皮层区域采用神经外科手术的方法加以切除。之后，他的癫痫被治愈了，但是他只能短暂地记忆事情。他保留了对那些手术前发生事件的记忆，对新经历的事件却很快忘却。换言之，他丧失了巩固记忆的能力。

心理学家们特别是加拿大心理学家 Brenda Milner，对这名患者（姓名首字母缩写为 HM）进行了长达 40 年之久的深入研究。实际上，在这段时间内，该患者记忆新发生的事实或事件的能力没有发生变化，不过他仅能将大多数事件记住 20—30 秒，这被称为短期记忆。如果他一直在集中精力想新发生的事

实或事件，他能够在较长的时期内回忆这一事件（一种短期记忆的形式，被称为工作记忆）；但是如果他分心的话，他会很快忘记。他的短期记忆——即将事情记住几秒钟或数分钟的能力，似乎未受损害。他失去的是长期记忆的能力，即将事情记住超过数分钟的时间。

在对 HM 的研究过程中，Milner 发现他能够学习新的运动技能，这说明并不是我们学习的所有事情都依赖于海马这一区域。的确，学习新的运动技能似乎涉及另一种非皮层的脑区——小脑。但是，我们对于脑运动学习的内在机制说明，这与在海马中发生的情况类似。

海马中的长时程增强现象

海马与脑其他结构相似，拥有高度不同的细胞组织，它主要由三种细胞类型组成：颗粒细胞、CA3 锥细胞和 CA1 锥细胞。海马的输入信息可激活颗粒细胞，这将反过来激活 CA3 锥细胞，之后再会激活 CA1 锥细胞，这些细胞为海马提供主要的输出。因此，海马具有相对简单的细胞组织，如图 4-5A 所示。

20 世纪 70 年代早期，在伦敦进行研究的 Timothy Bliss 和 Terje Lømo 发现了一个惊人现象，自此学术界展开了对海马及海马细胞的大量研究。当记录一个海马的神经元时，如果给予那些向海马提供输入信息的轴突一个强激活刺激，这个神经元对后续的弱刺激的反应性会增加许多。图 4-5B 显示了这一现象。所测的反应为神经元峰电位的改变，这是由于一个弱刺激激活细胞上的突触而产生的。换句话说，这种强刺激或增强刺激使得细胞上的突触更加强大，其效能大大增加。这种现象称为长时程增强或 LTP。

如果在相对较短的时间内反复数次给予强输入刺激，突触的增强将会持续数天或数周。另一方面，单次强输入刺激可持续 1—3 小时。因此，研究者能够区分长时程增强的短时程和长时程，两者的内在机制存在差异。其差异在于，伴随着反复给予强刺激，可能会在长时间即数天至数周内改变神经元的反应性，而且，这可说明我们记忆事情的方式。也就是说，它提示我们神经元兴奋（一次经历）是如何造成神经系统中的长期改变（记忆）的。

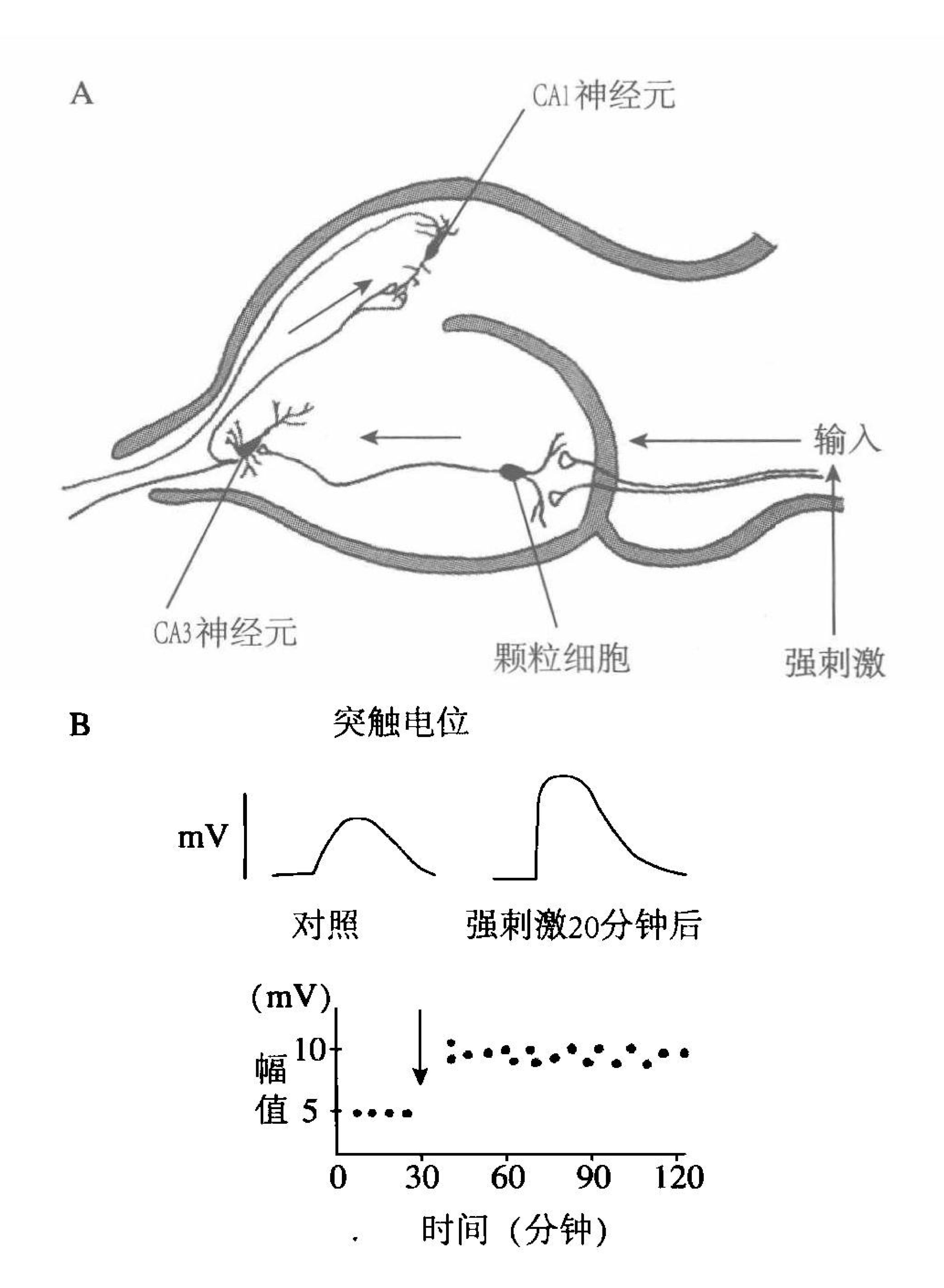


图 4-5　A：海马的主要突触通路。传入轴突激活颗粒细胞，后者与 CA3 神经元建立突触连接。CA3 神经元发出的轴突分枝与 CA1 神经元建立神经支配关系，后者负责海马中主要的传出任务。B：海马细胞的长时程增强。在给予海马传入轴突一个强刺激之后，记录海马神经元的突触电位，发现其电位幅度（电势）可在数小时内增高。

现在证实，不仅单次刺激可以诱导许多神经元产生长时程增强，同时还可能诱导长时程减弱（LTD）。在给予一些神经元强刺激输入后，神经元的突触效能会在短期或长期过程中降低。而且，在整个大脑的许多神经元中发现了长时程减弱，这会导致长时间内突触活动受到抑制。

长时程增强的内在突触机制

如图 4-5B，弱刺激不会自身诱导产生长时程增强，其必须与一个强刺激成对存在；而且弱刺激会表明长时程增强的存在。神经科学家认为其具有联合

性，即刺激必须是成对的。长时程增强还在另一方面具有联合性——长时程增强的诱导需要突触前和突触后细胞的活性。也就是说，必须同时激活产生突触的细胞和接受突触输入的细胞。

现在我们已经清楚为什么必须激活突触前和突触后细胞，才能诱发长时程增强。这依赖于一种存在于突触后细胞突触上的受体分子。突触前轴突终末激活后，释放一种突触来源的化学物质（神经递质）。这种神经递质会扩散到胞外的狭小空间（突触间隙）中，然后与突触后膜上的受体蛋白发生相互作用。突触前终末被激活后，其跨膜电压降低。科学家认为这表明膜在发生去极化。在大多数突触中，突触后细胞产生的反应也是以电信号的形式进行的，但是突触后反应可能是膜电位增加（超极化）或降低（去极化）。突触后细胞的去极化与神经元兴奋相关；而超极化与神经元抑制相关，但是这并不参与长时程增强生成的机制。

海马突触释放的神经递质为一种氨基酸——谷氨酸。在长时程增强生成的突触处，突触后膜存在着两种类型的受体蛋白，它们可与谷氨酸发生相互作用（如图 4-6 所示）。

这两种受体蛋白被激活后会在膜中形成通道，允许阳离子通过进入细胞。由于胞内通常带有负电荷——它们在胞内有着富余的负电荷，这可产生静息电位或电势——阳离子的进入使得细胞去极化，即细胞膜的电势降低。

那些允许离子跨细胞膜流动的受体蛋白成为通道，这里的两种通道类型是 N-甲基-D-天冬氨酸通道或非 N-甲基-D-天冬氨酸通道。N-甲基-D-天冬氨酸是一种可以特异激活 N-甲基-D-天冬氨酸通道的化学物质，它对于非 N-甲基-D-天冬氨酸通道没有作用，因此可用于区别两种通道类型。

非 N-甲基-D-天冬氨酸通道与大脑各种突触中发现的大多数兴奋性通道蛋白相似。当被谷氨酸激活后，它们立即开放，允许钠离子进入到细胞中，使细胞去极化。但是，N-甲基-D-天冬氨酸通道以一种更为复杂的方式工作，它对于长时程增强的生成非常关键。如果细胞位于正常的静息电位（细胞内为-70 mV），突触前终末释放的谷氨酸可与 N-甲基-D-天冬氨酸通道结合，但是其通道开放被阻断。只有当突触后细胞也发生一定程度的去极化时，它才开放。这种阻断是由静息膜电位下的 N-甲基-D-天冬氨酸通道入口处的镁离子造成的。

细胞去极化使得细胞内正电荷增多，推动带有正电荷的镁离子向通道口运动，方便其他离子能够进入。而且，N-甲基-D-天冬氨酸通道是不同的，虽然大多数通道能够允许带有单个电荷的一价离子跨膜流动，比如钠离子、钾离

子或氯离子等，但是N-甲基-D-天冬氨酸通道也能够同时允许一价离子（钠离子和钾离子）以及二价离子即带有两个电荷的离子（钙离子）跨膜流动。正如我们后文将会阐述到的，钙离子进入细胞对于长时程增强的生成非常重要。

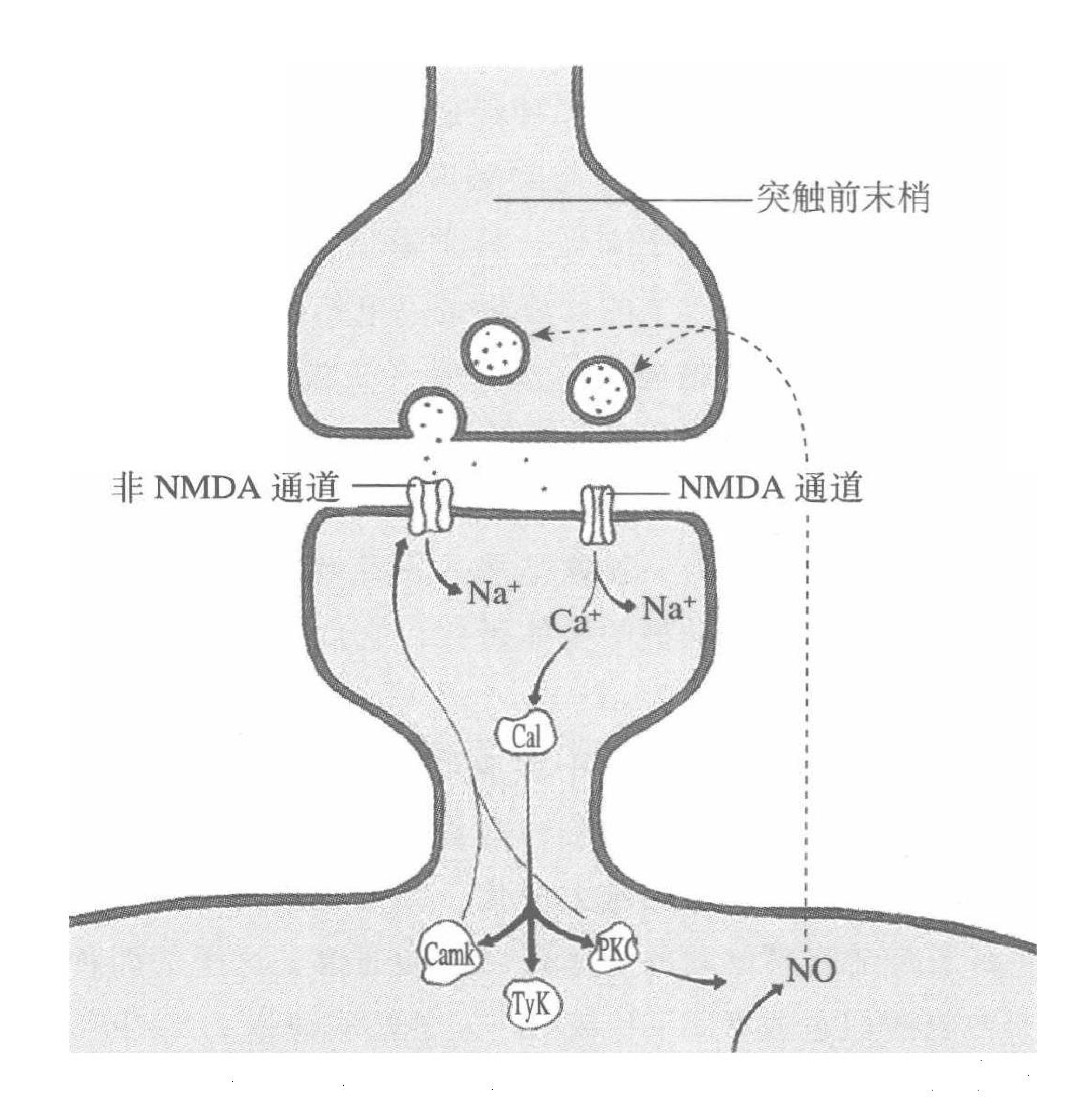


图 4-6　长时程增强的生成机制。当突触前终末去极化时，会从突触囊泡中释放出谷氨酸，与谷氨酸及突触后膜上的通道发生作用。非N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）通道能够让Na^+进入到突触后细胞中，从而产生细胞去极化，开放NMDA通道，允许Na^+和Ca^{2+}进入细胞。Ca^{2+}与钙调蛋白（Cal）结合，后者反过来激活数种激酶，比如CamK和PKC，这些激酶可以使非N-甲基-D-天冬氨酸通道磷酸化，从而增加使更多的Na^+进入细胞中。PKC可促进细胞内一氧化氮（NO）的产生，一氧化氮（NO）可扩散至细胞外，进入突触前终末，从而增加谷氨酸的释放量。因此，非N-甲基-D-天冬氨酸通道对谷氨酸的反应性增强以及突触前终末的谷氨酸释放增多会产生长时程增强。

但是首先让我们来考虑一下，突触后膜是如何发生去极化使得N-甲基-D-天冬氨酸通道的阻断解除的。这是由非N-甲基-D-天冬氨酸通道的激活产生的，后者可允许钠离子进入细胞使之去极化。我们现在知道为什么突触前和突触后细胞的活性对于长时程增强的产生都是必需的，以及为什么增强刺激在

长时程增强的生成中是有效的。这种增强刺激能够很强地激活突触前细胞，导致谷氨酸的大量释放。谷氨酸通过激活非 N-甲基-D-天冬氨酸通道，使突触后神经元去极化，从而开放并激活 N-甲基-D-天冬氨酸通道，允许钙离子内流进入细胞。

那么，钙离子内流进入神经元中又是如何诱导长时程增强生成的呢？在神经元中，钙离子与一种钙调素结合蛋白即钙调蛋白结合。当被钙离子激活后，钙调蛋白能够激活许多激酶，这些激酶能够磷酸化蛋白，从而改变它们的性质。钙调蛋白能够激活神经元中至少三种不同的激酶，但是目前我们还不完全了解它们增加突触后反应的方式。有一种可能是激酶使非 N-甲基-D-天冬氨酸通道磷酸化，从而增加了其对谷氨酸的敏感性，或者采用另一种方式，在谷氨酸激活后，通过增加允许进入细胞的钠离子的数量来进行。非 N-甲基-D-天冬氨酸通道蛋白磷酸化可作用于各种突触。这就是一种突触后机制。

还有证据显示，长时程增强期间突触前终末释放的神经递质增加，这是一种起效的突触前机制。这又是如何发生的？根据证据作出的推测是：突触后神经元中的激酶激活导致信使分子的生成，它可从突触后细胞扩散到突触前终末，这样会增加突触递质的释放。一氧化氮（NO）气体作为这种信使分子具有很重要的意义，一氧化氮的产生所需要的酶和底物存在于许多神经元中。图 4-6 显示了建立长时程增强的机制。

长期长时程增强

之前提到长时程增强有短期和长期两种形式。单次增强刺激可能会产生持续 1—3 小时的长时程增强，但是 4 次或更多的此种刺激则会产生持续数天至数周的长时程增强。图 4-6 中所显示的机制可解释短期或早期长时程增强（E-LTP），但是长期或晚期长时程增强（L-LTP）可能涉及更多的精细修正通路和细胞及突触中更多的持久性变化。例如，长期长时程增强中发生了新蛋白的合成，而短期长时程增强则未发生新蛋白的合成。

图 4-7 也显示了长期长时程增强所涉及的机制，涉及钙离子激活的钙调蛋白。

科学家认为，如果激活足够的钙调蛋白的话，它会与一种名为腺苷酸环化酶（AC）的酶发生相互作用。这种酶可将一种名为腺苷酸三磷酸（ATP）的分子转化为一种较小的环状分子及环腺苷酸（环腺苷单磷酸，cAMP）。环腺苷单磷酸称为第二信使分子，这是由于它在细胞内很容易扩散，从而与蛋白发

生相互作用。对于长期长时程增强的产生，环腺苷单磷酸可与一种特殊激酶蛋白（PKA）发生相互作用，这会导致一种名为 CREB 的转录因子发生磷酸化（环腺苷单磷酸应答元件结合蛋白）。

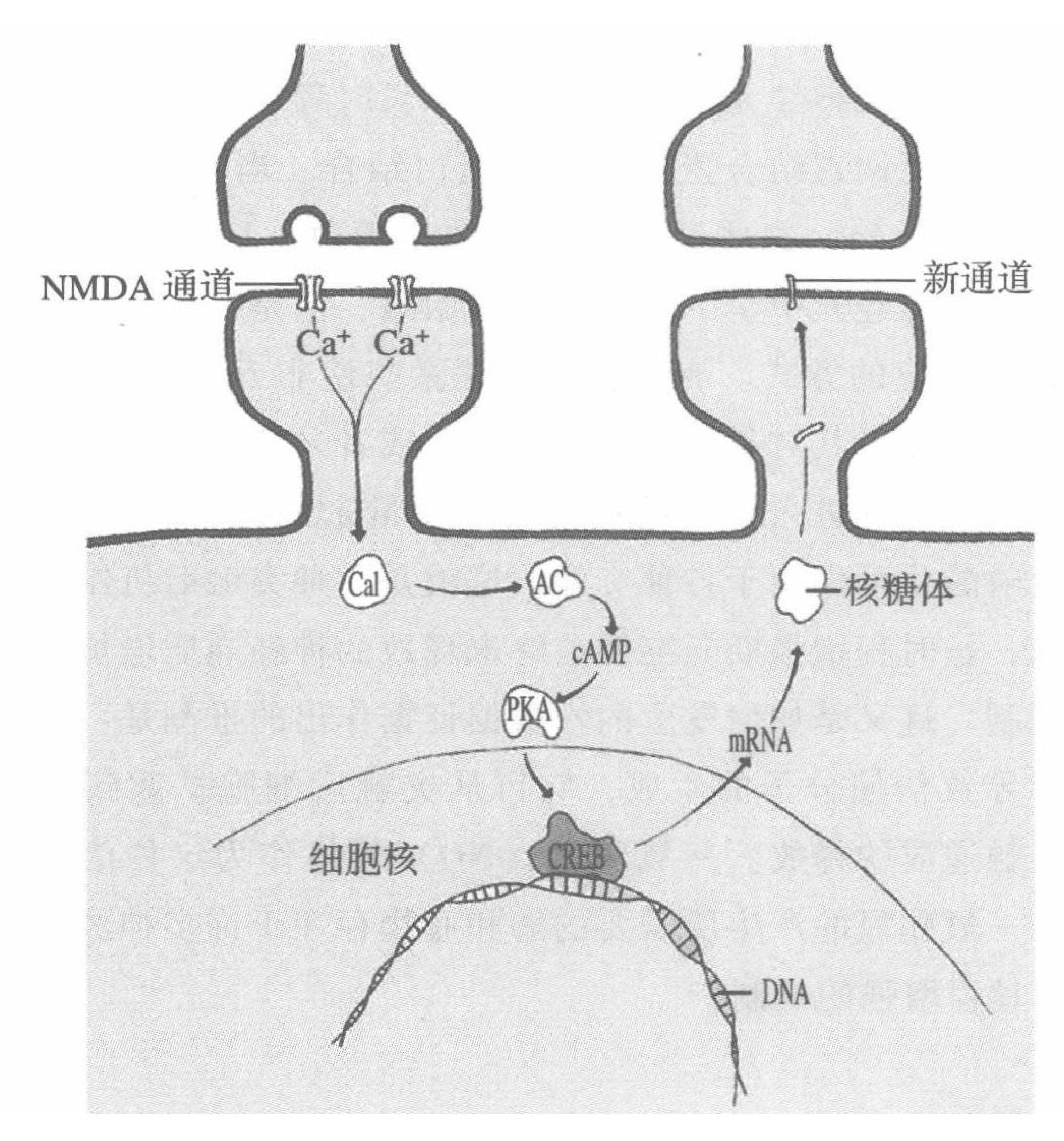


图 4-7　长期长时程增强的内在机制。Ca^{2+}通过 N-甲基-D-天冬氨酸通道进入细胞，激活钙调蛋白（Cal），钙调蛋白反过来激活腺苷酸环化酶（AC）。腺苷酸环化酶催化第二信使环腺苷单磷酸（cAMP）的产生，后者激活一种激酶 PKA。PKA 可使转录因子 CREB 磷酸化，从而与细胞核中的 DNA 发生相互作用，从而进行基因表达以及产生信使 RNA（mRNA）。mRNA 从细胞核中出来，然后与核糖体发生相互作用，从而产生新的蛋白。这些新生成的蛋白能够插入到细胞膜中，形成新的通道。

如第一章所述，转录因子可直接与核中的基因区域发生相互作用（启动子区域），这会启动或关闭基因表达。当启动一个基因后，也就是该基因表达后，编码蛋白的密码子会将基因的 DNA 转录为另一种略为不同的核酸——RNA。信使 RNA（mRNA）从细胞核中向外运动至胞浆中，在那里它被一种名为核糖体的结构翻译为蛋白。以这种方式合成了新的蛋白，这可能导致突触增强。例如，通过增添新的通道蛋白，形成全新的突触，或神经元发育出新的分枝。

皮层其他部位的长时程增强

我们已经在皮层中观察到广泛的长时程增强现象，包括在初级视觉、听觉和运动皮层中。通常海马要比皮层的其他地方更容易激发长时程增强现象，这可能是由于海马细胞结构相对简单，如图 4-5 所示。在许多脑结构中都已记录到长时程增强现象，而且在整个皮层中确认了 N-甲基-D-天冬氨酸受体的存在，因此科学家认为，激发海马长时程增强生成的机制可适用于其他部位。

特别是长期长时程增强（L-LTP）激起了科学家们非常大的兴趣，这是由于它提供了一个说服力很强的模型，能够说明年幼动物和成年动物大脑中产生新的神经元突起和突触的方式，以及经验改变大脑突触环路的方式。另一方面，我们对皮层和其他区域的各部分激发长时程增强所必需的天生的刺激知之甚少。在实验室中，通常对给神经元提供输入的轴突进行人工刺激后，在特殊的神经元中会产生长时程增强。另外，一些近期研究显示，某些听觉和视觉感受刺激能够诱导某些神经元产生类似长时程增强的现象。

我们在年幼大鼠和猫的视觉皮层中观察到与发育相关的长时程增强现象的生成特征。虽然在年幼动物视觉皮层中可产生长时程增强现象，但是其生成的难易程度具有年龄依赖性。随着动物成熟，其视觉皮层神经元中长时程增强现象的生成会愈加困难。长时程增强生成的减少与皮层中视觉优势柱巩固的关键期近乎平行。研究发现，黑暗环境中所饲养的动物的视觉优势关键期延长，同时其视觉皮层生成的长时程增强的时间也延长了。这两个发现更增强了认为这两种现象相关的观点的可信度。

研究发现，躯体感觉皮层中的神经元存在着类似的长时程增强生成关键期。因此，在早期发育中发生的突触修剪和修正可能是基于类似于长时程增强的机制，后者还是关键期和成年皮层中的突触重排和增加的基础。总之，虽然这些现象的内在机制都可能类似，但其范围和生成的难易程度可能会随年龄和脑区域的不同而发生变化。

神经调节和突触沉默

除了通过 N-甲基-D-天冬氨酸受体和长时程增强现象之外，还可通过其他机制修饰神经元及其突触。这通常指的是神经调节，而且认为其涉及神经元

中持续数分钟至数小时的变化。神经调节不涉及蛋白合成，尽管它能够涉及蛋白合成。虽然一个神经元需要15—20分钟才能完全产生长时程增强现象，但是神经调节作用的影响通常会在15—20秒内启动。

许多参与各种形式长时程增强的同种因子也在神经调节的过程中发挥作用。例如，我们了解最清楚的神经调节系统就涉及第二信使——环腺苷酸和蛋白激酶A。图4-8简单显示了涉及这些底物的神经调节。

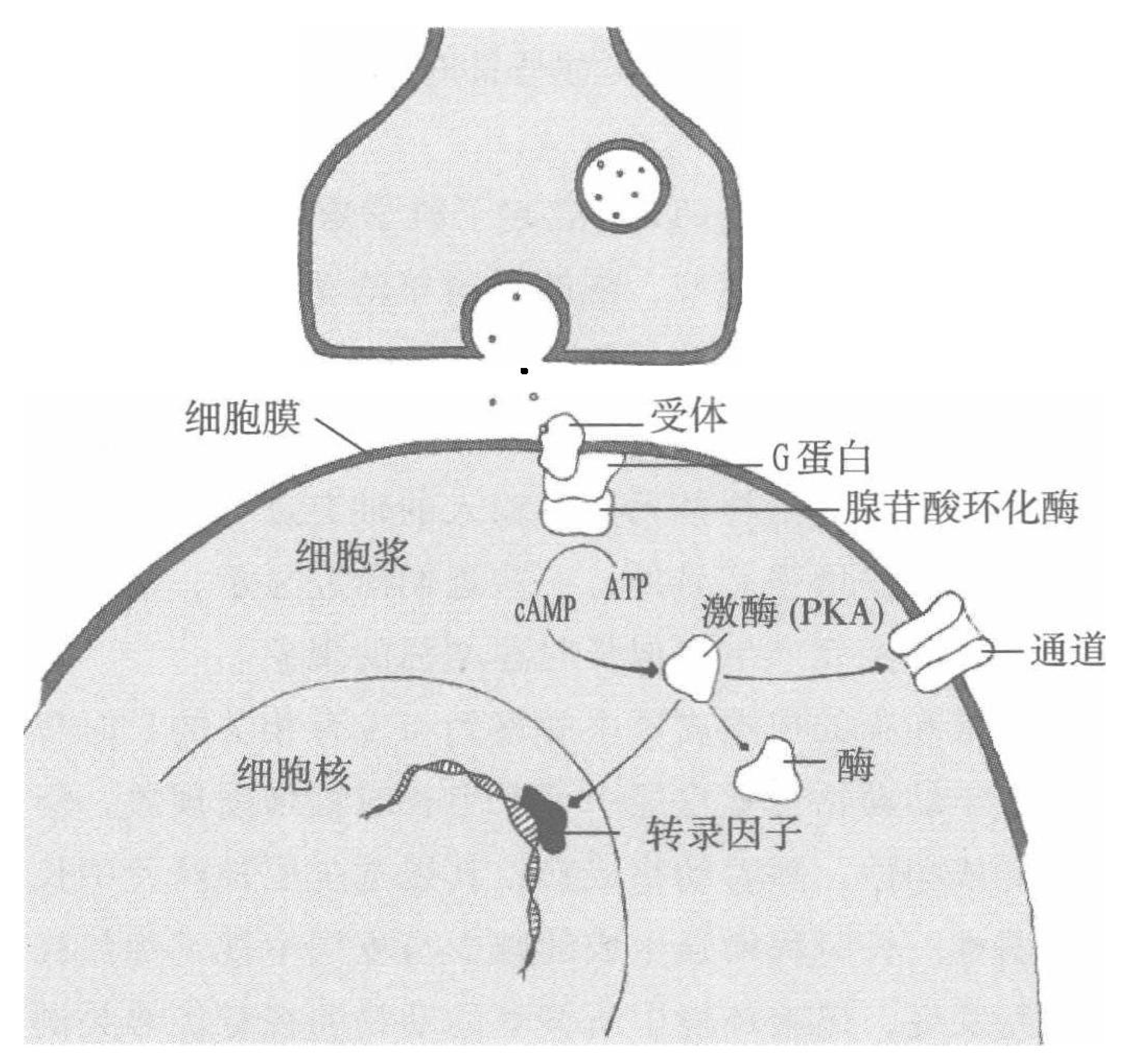


图4-8 神经调节对神经元的影响方式。从突触前终末释放的神经调质能够激活一种称为受体的膜蛋白。当受体被激活后，受体蛋白与第二种蛋白（G蛋白）发生作用，并使之激活，后者激活一种酶，此时为腺苷酸环化酶，这种酶可将ATP转化为环腺苷单磷酸(cAMP)。环腺苷单磷酸可激活环腺苷单磷酸依赖性激酶PKA，它可使细胞膜上的蛋白(通道蛋白)、胞浆中的蛋白（酶）或细胞核内的蛋白（转录因子）发生磷酸化，从而使之激活或失活，从而改变神经元的性质。

在那些存在神经调节的突触处存在着突触后膜的受体蛋白，它们可与突触前终末释放的底物发生相互作用（第一信使）。对于神经调节突触而言，释放的化学物质，即第一信使，通常都是单胺类物质，例如多巴胺和5-羟色胺或小分子多肽、神经肽。它们结合的膜受体并不会在细胞膜中形成通道，但是这些受体可与一系列G蛋白发生相互作用。G蛋白可激活酶，例如腺苷酸环化酶，后者能产生例如环腺苷酸的第二信使分子。大多数情况下，环腺苷酸可激

活 PKA 激酶，后者会在细胞的各个层次发挥作用——在细胞膜处能改变膜蛋白（包括通道）的性质；在细胞浆中，可使酶激活或失活；在细胞核处，通过激活转录因子启动或关闭基因表达。

我们现在知道许多此类神经调节通路，其中涉及不同的第二信使的生成以及许多不同激酶的激活，等等。这些通路激活后产生的现象之一是突触活动的增强或减弱。通过这种方式的确可使突触沉默。也就是说，它们虽然存在，但是不发挥功能，或者功能很弱，近乎失效。有许多例子表明，脑中相对快速发生的神经可塑性与神经调节作用的相关性可能要比与神经系统中的长时程增强和结构改变的相关性更大。

我在前面提到，将一只猴子的一根手指截去后，接受那根手指输入的皮层区域边缘处的一些神经元会对邻近手指的刺激作出快速（数分钟内）应答。产生这种活动可能是由于被神经调节通路激活后，处于静息状态或强度较弱的突触开始起效或者其突触强度大大增加。另一方面，这也可能仅仅由于邻近手指中提供此种输入的神经元所接受的抑制性输入消失。虽然不清楚原因，但是显然存在着许多机制能够改变成年人脑中的突触强度和环路——从简单的突触兴奋和抑制、神经调节机制对突触强度的增强或减弱，再到通过长期长时程增强机制导致神经元长出新的分枝和形成新的突触。

这些机制可能有着差异很大的时程，比如普通的兴奋和抑制性突触作用持续数毫秒，神经调节作用持续数分钟，而大量神经元重塑和通过一些机制（例如长期长时程增强）形成新突触可持续数小时、数天或数周。这些不同的机制并不总是完全不同，而是表现出一种连续性，使皮层可塑性非常丰富，而且是许多精神现象的基础。

我想再举两个与感觉现象相关的皮层可塑性的例子作为本章的结束。第一个例子涉及视觉皮层中方位特异性神经元性质的修改。在第二章中，我描述过这类神经元接受区的特性，如图 2-3A 所示。通常，在视野的合适区域出现具有特殊方位的一束光或一线光时，即光线位于这类神经元的接受区内时，这类神经元会产生最好的应答。当任何方位的束光或线光投射至接受区外的视网膜时，并不会激活这类细胞。之后，这些神经元似乎会对视野中某一限定区域内某一方位的束光产生固定应答。

但是，如果方位略有不同的几束光照在记录细胞的接受区外，此时再检查该神经元的接受区方位时，则该神经元的方位选择性可能会发生改变，如图 4-9A 所示。

在接受区外的束光不会激活其作用的记录细胞；其作用是默默地改变所记

录细胞的性质。并不是所有的皮层神经元都存在这样一种效应，对于方位选择性的改变似乎很有限——大约为 10 度左右。但是，对皮层神经元而言，甚至其基础接受区的性质，例如方位选择性都存在着某种可塑性。

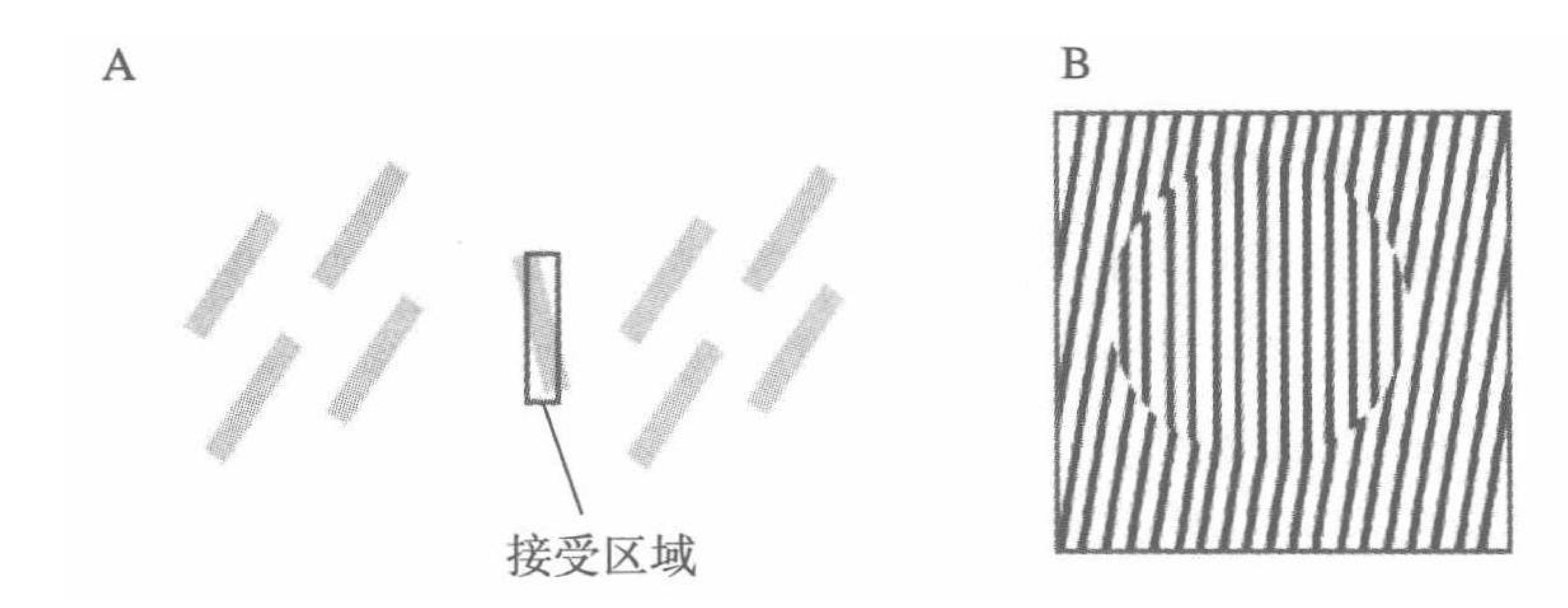


图 4-9　A：当某一方位刺激位于接受区之外时，皮层神经元方位调节的改变可高达 10 度。当光束向右倾斜，出现在接受区之外时，该神经元的方位选择性（中空条带）会向左倾斜（阴影条带）。B：倾斜错觉。圈内区域中的线条似乎是向左倾斜，但实际上，它们是垂直的。

目前尚不清楚导致这类神经元具有可塑性的原理，但是我们似乎可以从那些在皮层水平方向延伸出数毫米的皮层神经元旁枝中找到答案。目前研究者虽然已经从解剖学角度对这些旁枝有所了解，但是对其功能的了解还很模糊。的确，可能它们产生的突触经常处于沉默状态，而且仅在某些特殊条件下，例如在上述实验中，方被激活。

那么究竟是哪些因素产生了这种效应呢？视觉生理学家提出，上述现象与“倾斜错觉”有关，其中对线条方位的感知取决于周围线条的方位，而不是取决于这些线条的实际方位。图 4-9B 说明了这个问题。图正中的线条是垂直的，但是由于周围的线条向右倾斜，所以中央的线条似乎向左倾斜。这种效应的更为普遍的作用可用来整合复杂场景中不同部分的信息，比如可能有助于解释视觉感知中背景的作用。

不仅只有那些位于细胞接受区外的外围刺激会影响细胞的反应性，主体的注意也会改变反应性。美国国家卫生研究所（National Institutes of Health）的 Robert Wurtz 和 Michael Goldberg 首次发现了这一现象。在记录猴子视觉通路上的神经元活动时，让它注意可以启动所记录的神经元活动的刺激后，其活动强度会增加。

图 4-10 说明了这一实验。训练一只猴子，让它盯住眼前的某个固定点。然后从视野中的其他区域给予视觉刺激，但是该刺激位于所记录神经元的接受区

域之内。视觉刺激会激活所记录的神经元。如果视觉刺激的强度适中的话，所记录到的反应也会如此（此时为细胞的输出活动电势，仅由四个事件组成）。

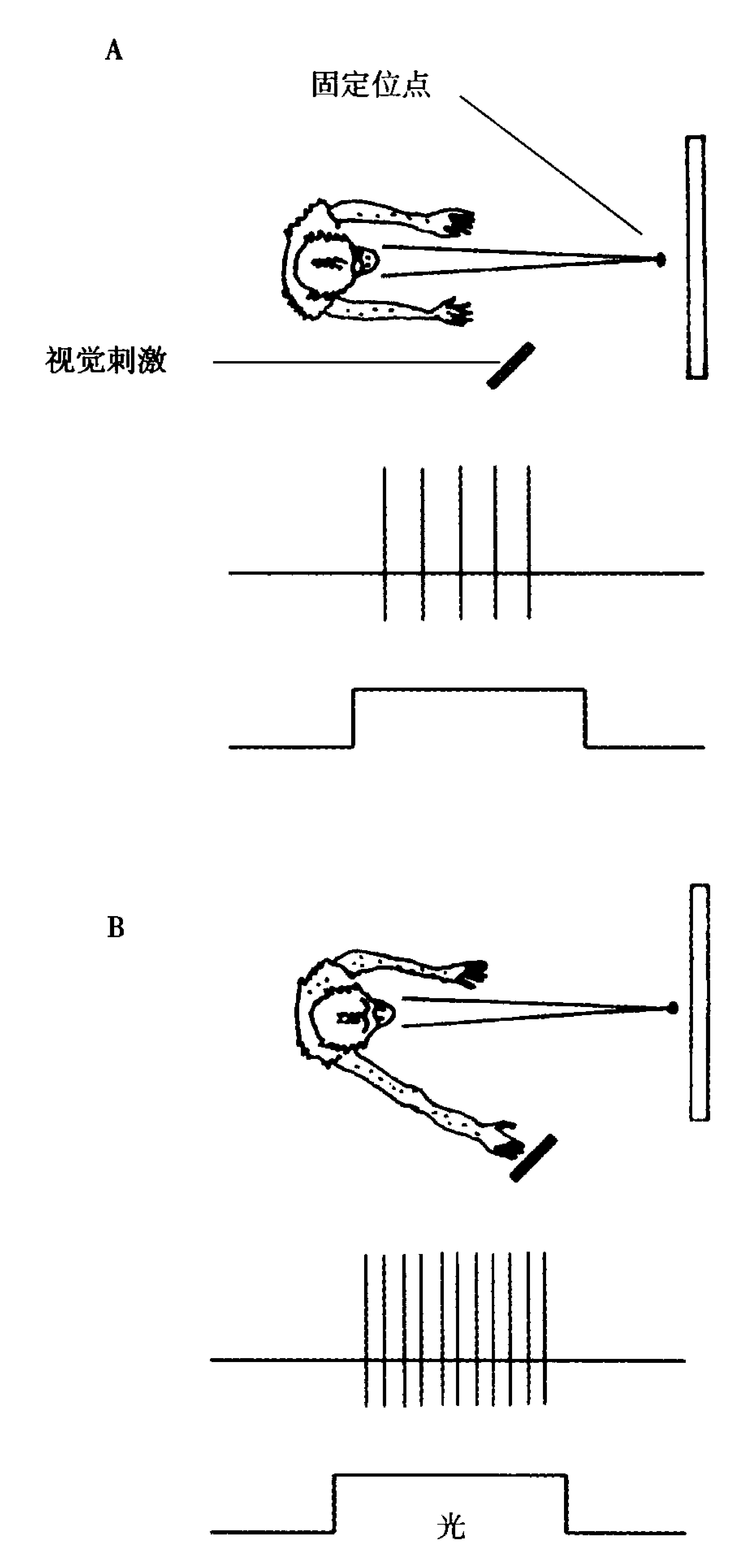


图 4-10　注意对皮层中神经元反应性的影响。A：所记录的神经元被视野外的视觉刺激激活。当一只猴子正在看视野正中的某个固定位点时，该神经元对于外周刺激的应答是极微弱的。B：当这只猴子注意并触摸外周刺激时，该神经元的反应性会大大增强，甚至这只猴子的视线并没有从这个固定位点移开。

如果训练猴子注意所给予的刺激，比如当刺激（例如，一种物质奖励）出现时，去寻找和触摸该刺激，同时仍然盯着固定位点，则所记录的神经元对刺激的活动性会增加许多。

我们并不知道这两个例子所阐述的可塑性的内在机制。但是，几乎可以肯定的是，它们都不涉及脑中的结构变化，因为它们快速发生，而且可迅速逆转。但是，它们表明皮层中神经环路的显著改变以及神经元反应性的改变方式，这可能是由于突触效力的增加或降低；也就是说，突触是否可以传递更强或更弱的信号，甚至是否传递信号。

第五章

争论：新的神经元、基因与行为

在第四章中，我阐述了改变皮层环路的多种途径——包括简单地改变突触强度、神经元延伸出新的分枝以及建立新的突触。不过，我们没有涉及当今争议最大的一个问题，即成年哺乳动物的脑中是否能够再生出新的神经元？正如我下面要谈到的，如果非哺乳动物的脑中可以产生新的神经元，那么哺乳动物的脑是否也存在这种情况？这个颇有争议的热点话题不仅对于我们认识成年哺乳动物的脑具有重要意义，同时还可能为我们研究老化的脑提供更多思路。而且它还对研究哺乳动物的脑中发生的可塑性程度具有重要意义。我在上一章中虽未谈到这一问题，但它确实非常重要。

本章的下半部分将会探讨另一个存在着众多争议的话题——基因与行为的关系。这个话题众说纷纭，许多书籍中都有所涉及，因其显著的社会意义及所牵涉的高风险而引来众多关注。如果基因将我们的行为固定下来，那么我们为什么还要通过教育或者社会活动来改变它呢？显然，仅用半个章节的内容，我只能简略地谈及这一话题。的确，目前还没有确切的相关神经生物学事实可供佐证。这部分的讨论只能说是指点方向，我们还不清楚其解决方案，如果确实能够通过令人满意的方式来解决的话。

产生新的神经元

神经元与机体中的其他细胞至少在两个重要方面存在差异。一方面，神经元绝对需要氧气。缺氧后，哺乳动物的神经元会在数分钟内死亡。其他种类的细胞则通常可以在没有氧的条件下存活一段时间，甚至自身还可通过类似无氧呼吸的过程在一段时间内发挥功能，即将细胞内的糖（葡萄糖）分解为更小

的分子，从而产生其所需的能量以维持功能。在百米赛跑中，运动员的腿部肌肉会在前30米的赛程中将可用的氧气消耗殆尽。在接下来的比赛中，其腿部肌肉在没有氧气的状态下（无氧状态下）运动。比赛结束后，运动员的肌肉细胞会运用新获得的氧气将葡萄糖分解为更小的分子。在这一过程中，运动员通常会努力呼吸来补偿赛跑时肌肉中氧气的负平衡。在进行高强度体力活动之后，运动员们通常会感到肌肉酸痛，部分原因是补偿肌肉活动的无氧呼吸阶段所分解掉的葡萄糖，特别是乳酸。

另一方面，神经元不能在无氧的条件下生存，它们会在氧气耗尽后不久即丧失功能。在心脏病发作或中风时，全脑或部分脑的血流供应中断，神经元会在4—5分钟后开始死亡。其他的组织也许还能存活稍长的时间。这样，在逐渐恢复供氧之后，这些组织仍能存活，而脑则会死亡。因此，当今社会，尽管我们拥有成熟的生命救助系统，但是一些患者在心脏病发作时，即使他们身体的其他器官如心脏、肝脏和肾脏能够完全恢复，可能还是会发生永久性脑死亡或者永久性脑损伤。

脑对氧的需求非常敏锐，因此当脑中某个部位处于活动状态时，流入这一区域的血流会迅速增加。我们能够测量流至脑中的活动部位血流量增加情况，而这也是一些影像学技术的生理学基础，包括正电子发射X线断层摄影（PET）扫描和功能性核磁共振成像（fMRI）。因此，在受试者执行某项任务时，神经科学家们能够通过这些技术对那些异常活跃的区域进行观察。这些无创性影像技术为我们了解人类脑的功能提供了巨大的帮助。

神经细胞与其他种类细胞的另一个不同之处在于，一旦从神经前体细胞分化为某种特殊的神经细胞，它们就不再进行分裂。正如我在第一章中所指出的那样，起初脑会产生过多的神经元，因此人类在1岁时就拥有数量众多的神经元。而后在其一生中，神经元数目会减少。人们对这个问题存在着争议，即我们一生中在正常情况下将会有多少细胞死亡？我们将在下一章中探讨。

由于神经元在完成分化后就无法再进行分裂，而且解剖学家观察发现，脑各个部分受损后，便不会再有新的神经元产生，因此人们普遍认为成年哺乳动物的脑不会产生新的神经元。这与机体中的其他部位形成鲜明对比。其他部位受到损伤后，会迅速产生新的细胞，同时损伤也会修复。例如，皮肤上的伤口会迅速恢复，这是由于新的细胞生成，填补了受到损伤的那部分。通常几天后，我们就看不到伤口了。“哺乳动物一生中其脑会产生新的胶质细胞，但不会产生新的神经元”，这似乎已是定论。

当然，通常在脑损伤或中风后我们会观察到一些恢复迹象。人们认为这是

由于那些因缺氧损伤却未死亡的细胞发生了复原，或者是由于存活的脑细胞接管了那些死亡细胞所司职责。例如，同我们在上一章中已经清楚地阐释和讨论的那样，脑损伤后，神经元会长出新的分枝，形成新的突触，这样至少能部分恢复功能。另一个支持成年人脑中不生成新的神经元的事实是成人不会患神经元脑瘤。成人发生的脑瘤主要是胶质细胞瘤或由其他非神经元细胞产生的肿瘤。而在儿童中，可观察到罕见的神经元细胞瘤，这主要源于一些神经元前体细胞群体在出生后的一段时间内仍继续增殖。

一个新观点

最近，认为哺乳动物的脑不能再生神经元的这一定论受到挑战。挑战并不是来源于对神经元一旦分化就再也不能分裂这一观点的争论，而是源于这样一个发现，即在成年哺乳动物的脑中的两个区域——海马和侧脑室室管膜下区(SVZ)，仍保留着能够再生的神经元干细胞。这些新数据说服力强，撼动了以往的定论。那么这些新的神经元究竟发挥什么作用呢？它们扮演着怎样的角色呢？正如我下面要提到的那样，这些问题还有待解决。

脑中的这两个区域能够产生新的神经元，这一发现鼓舞研究人员考察脑中的其他区域（包括脑皮层）是否也具有类似的神经前体细胞。那种认为皮层中存在此类细胞的观点似乎很有道理，但这些发现存在非常大的争议。成年动物皮层中胶质细胞能够继续分裂，有一种观点认为分裂中的皮层细胞是胶质细胞的前体细胞。有些研究者认为胶质细胞和前体细胞都能够并确实会成为神经元，这一观点让我们对真实情况更为困惑。其他的研究者不同意这一观点，他们认为皮层中能够再生神经元。如此看来，事情非常模糊不清。大多数神经科学家认为我们无法弄清楚脑中大部分区域是否能够再生神经元这一问题。

也许，比哺乳动物的脑中是否存在着新的神经元更为重要的问题是：它们发挥着怎样的作用，它们具有怎样的意义？再者，这个故事似乎不完整，而且还有些奇怪。我们了解最多的是有关海马细胞的情况，Fred Gage 和他在加利福尼亚州拉齐拉市萨克生物研究所（Salk Institute）的同事对海马细胞作了深入而广泛的研究。我们对于侧脑室室管膜下区的细胞了解甚少，这些细胞为嗅球（目前我们仅知道叫嗅球）提供新的神经元。

海马区域能够再生神经元这一事件的奇特性源自一些观察。首先，海马中只有一个区域能够产生新的神经元，即颗粒细胞所在的输入区（参见图 4-5)。

虽然在猴子的脑中发现有些细胞可能会在海马中留存 12 周之久，在人类的脑中可能会长达两年，但是再生的细胞大多数生命短暂，很多细胞都会在产生后的数周内消失。但是，它们并不是永生的，而我们机体中的大多数神经元能够持续一生。

其次，新产生的神经元数量会随年龄增长而大量减少。例如，在大鼠中，21 个月时（此时大约是它们生命周期的中点）其再生的神经元数量要比 6 个月时产生的数量少 10%，这就意味这样一种有趣的可能性，即这种神经元的再生可能是发育的缓慢减速过程。

虽然我们认为再生的神经元能够整合到海马环路中，但是目前尚缺乏明确的证据。我们知道，大鼠的海马神经元对于压力刺激敏感，而且应激会减少再生神经元的数量。这似乎是由于神经元增殖的减少而造成的；或者也可能是由于应激激素——糖皮质激素水平升高而导致的。应用可的松（大鼠体内主要的应激激素）治疗非应激大鼠的确可减少海马中新细胞的增殖。另一方面，某些激素，包括雌性性激素，可增加海马中再生神经元的数量。

现在，虽然我们明确地知道海马中能够产生新的神经元，但是对其作用我们得出的结论还很少。最重要的问题仍未解决，即成年哺乳动物的脑能够再生神经元是属于例外还是常规？

神经发生和鸟鸣

鸟鸣研究为成年动物的脑的神经发生研究提供了重要思路。事实上，成年禽类动物的脑中鸟鸣区域的神经发生也许能作为成年哺乳动物的脑的一个模型。纽约洛克菲勒大学的 Fernando Nottebohm 和同事正在开展该领域的研究，下面我会阐述他们的一些发现。

显然，成年鸣禽的脑不仅能在前脑产生新的神经元，而且再生的神经元只能被添加到数个狭窄限定区域和前脑的某些环路中，这些区域和环路主要与鸣叫生成相关（参见图 3-3）。例如，高级声音中枢核团中的再生神经元可向弓状皮质栎核的核团延伸出轴突，但是我们未发现新的高级声音中枢核团向区域 X 延伸轴突（参见第三章），这说明，这些神经元具有细胞特异性和环路特异性。目前的证据显示，再生的神经元会替代那些死亡的神经元，不过鸟鸣区域中仅有少数神经元细胞类型是可被更换的。事实上，在鸟鸣环路中所有的 24 种类型的神经元中仅有三种神经元可被更换。高级声音中枢核团有两种，区域 X 中有一种。

研究者认为，这些再生的神经元只是为了替代那些死亡的神经元。一旦高级声音中枢具有其成年期规模数量的神经元后（大约 8 个月时），高级声音中枢神经元的总体数量就不再会增加。如果成年动物的高级声音中枢神经元受到损伤，那么再生的神经元的数量将会剧增。但是，它只能产生那些投射到弓状皮质栎核的高级声音中枢的神经元，而不产生向区域 X 投射的神经元，因此它们仍然缺失。据估计，正常的成年鸟类每 6 个月就有半数向弓状皮质栎核投射的高级声音中枢神经元被更换。

与哺乳动物的海马神经元类似，鸟类前脑中多数再生的神经元会在生成后 2—3 周消失（估计是死亡）。新生成的神经元中仅有 1/3 可在 30—40 天后仍然存在。与发育中的脑相同，新生成的神经元也存在一种过度生成的现象，但是除非新生成的神经元能够发现可建立突触的靶标细胞，否则它们就会死亡。

新生成的高级声音中枢神经元的维持情况同样复杂，不过也很有趣。例如，如果鸣禽的鸣叫受到抑制，大多数新添加的神经元就会从高级声音中枢中消失。而且，许多鸟类为季候性鸣叫。在鸣叫增加期内，高级声音中枢的体积要变大许多。这是由于新生成的神经元存活数量增多而造成的。鸣叫的增加以及高级声音中枢神经元存活数量的增多都与血液中睾酮水平的增高相关，后者导致了生长因子 BDNF 的增高（参见第一章中讨论 BDNF 的部分）。

在阐述这些观察可能蕴含的事实之前，我想起了另一个观察发现。Nottebohm 和同事对那些生存长达 10 年的鸣禽进行研究，他们发现只有非常少的新神经元（科学家们可监测得到的神经元）能够存活 1 年。这说明，这些神经元与脑中的大多数神经元不同，它们可在动物的生命周期内存活，而且鸣禽的脑中被更换的神经元是非常多变的。因此，鸟类的脑中新神经元的生成并不是常规现象，而是一个例外现象。仅有一些类型的神经元可以被更换，而且确实需要定期更换。我们不清楚哺乳动物的脑是否也存在同样真实的情况，但是鸟类与哺乳动物的脑在这方面的相似之处说明，情况可能就是这样的。

另一方面，甚至某些神经元能够被更换的这一事实是非常有趣的，这提示我们，神经科学家们也许能够发现一些途径，在脑中或细胞或脑组织移植体中，用新生成的神经元替代那些老的神经元。我们能否诱导那些在脑中存在数量极少的神经干细胞大量增殖，从而使之产生各种类型的神经元，或者如果将神经干细胞移植到脑后，我们是否能够诱导它们分化为各种类型的神经元，并将它们整合到脑的环路中？我们不知道结果会是怎样的。

现在已经开展了一些脑细胞移植实验来干预帕金森病的治疗，不过仅有少

数成功案例报道。在帕金森病中，大量缺失释放神经调质多巴胺的细胞（参见第四章）。移植到脑中的细胞似乎能够分泌多巴胺，从而以这种途径帮助改善病症。移植的细胞似乎可以发挥功能，至少能够维持一段时间，虽然通常会有副作用的问题。目前还没有证据显示，移植的细胞能够整合到脑环路中，或替代那些在帕金森病中丢失的多巴胺能神经元。我将会在下一章中进一步探讨帕金森病。

来自冷血动物的线索

虽然哺乳动物的脑中新神经元生成的线索不够明晰而且存在争议，但是对于冷血动物却不一样。例如，在许多鱼类中，其视网膜在动物的整个生命周期中都在生长。视网膜的外周是缘带，由可以持续分裂的神经干细胞组成。它们可生成五种类型的神经元，其中的主要类型为胶质细胞，参见图 5-1。

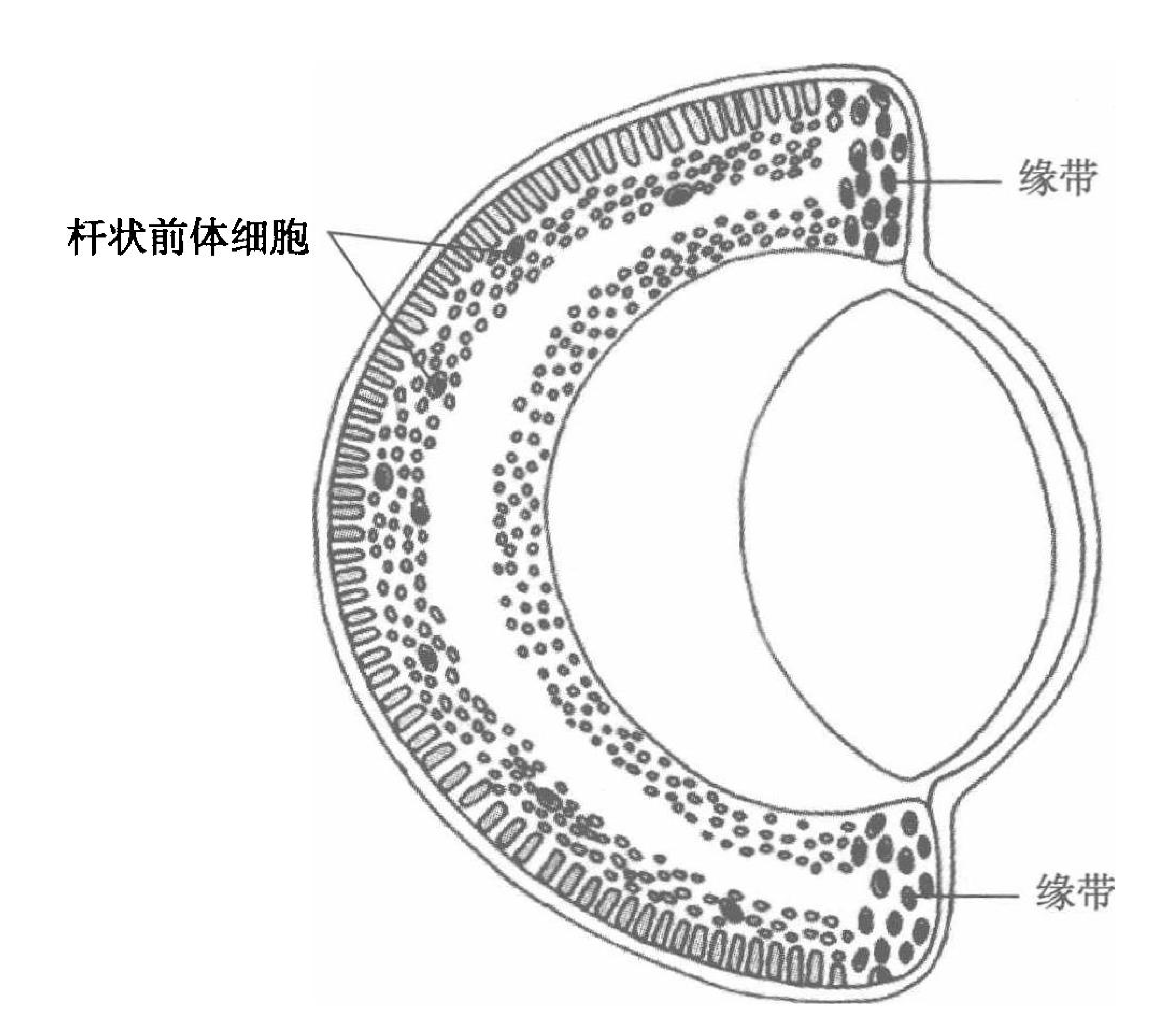


图 5-1　鱼类眼睛的简图。图中显示了在动物的生命周期内干细胞分裂和生成新的神经细胞和胶质细胞的缘带。同样有些干细胞，称为杆状前体细胞，存在于视网膜外膜内。这些细胞通常会产生新的杆状光受体细胞。但是如果视网膜受损，它们会产生各种视网膜类型的细胞，从而修复损伤。

鱼的眼睛边缘会呈同心圆样持续形成新的视网膜，与树干的生长方式差不多。其新形成的神经节细胞向中脑的顶盖投射（参见第一章），然后与之相配

合，同时也会添加新的顶盖神经元。在成年金鱼中，视网膜每天会增添大约50个新的神经节细胞。

鱼类视网膜中大多数的干细胞都位于缘带内，其他干细胞散在视网膜的外部（参见图5-1）。它们被称作杆状前体细胞。它们通常会产生新的光受体细胞。随着眼睛的生长，在视网膜上增加杆状细胞的数量是很重要的，这样可维持杆状细胞的密度，从而将光敏感度维持在最佳水平。但是，当视网膜受损后，杆状前体细胞能够形成所有的视网膜神经元，并修复视网膜，甚至能够完全修复一些非常大的病变，而且这部分眼睛的视力能够恢复。

为什么冷血动物的神经系统能够再生，而哺乳动物的脑却做不到，或者只能在非常有限的范围内实现再生？这些问题我们并不清楚，显然这是一个仍需深入研究的领域。冷血动物脑的神经元置换和修复的可塑性比哺乳动物的脑更强，同时它们似乎更为固定，要比哺乳动物脑的可塑性低，这是一个奇怪的现象。让我们回忆一下那个反转棱镜的例子吧：人类能快速适应上下颠倒的世界，但是当把一只青蛙的世界上下颠倒时，它会仍然保留这种方式。那么一种类型的可塑性是否会与另一种类型的可塑性发生交换呢？目前我们尚未找到答案。

冷血脊椎动物的神经元与哺乳动物的神经元在其他方面也存在差异，特别是在轴突再生方面。虽然哺乳动物和非哺乳动物的外周神经系统的轴突被切断后可再生，但是哺乳动物的中枢神经系统却不会发生这种现象。因此，导致中枢神经系统轴突切断或丢失的脊柱损伤会造成身体和肢体永久性的瘫痪。这样不仅丧失运动功能，还会丧失知觉。这些人可能永远都无法走路了。如果脊柱损伤位于颈部以下，他们通常无法使用手臂，而且需要使用一台呼吸机辅助呼吸。演员 Christopher Reeve 的脊椎在一次车祸中受到重创，正是这种毁灭性损伤的例子。

轴突是否能够再生的决定因素不在于轴突本身，而在于包裹轴突并与轴突产生联系的胶质细胞。所有的轴突都被胶质细胞包裹着，这些胶质细胞形成一个围绕大多数轴突的脂质层（髓磷脂鞘），可使轴突绝缘。外周神经系统中使轴突绝缘的胶质细胞与那些中枢神经系统中的胶质细胞不同。蒙特利尔的 Albert Aguayo 和同事发现，如果将中枢神经系统中的轴突切断，并与外周神经系统的胶质细胞建立连接，至少有些轴突可再生。似乎有两件事情同时发生：外周神经系统的胶质细胞似乎能够释放促进轴突再生的物质，而中枢神经系统的胶质细胞释放抑制轴突再生的某个或某些因子。我们目前正在确认这些因子，并取得了一些成功，但是这个事情还未结束。

在冷血脊椎动物中，中枢神经系统轴突的确会再生，因此这也是研究的另一条途径——试图寻找冷血动物与哺乳动物种属在神经细胞和胶质细胞之间的差别。这些研究也许可以告诉我们为什么轴突在某些情况下可以再生，而在其他情况下无法再生。更为重要的是，它们可以告诉我们可以采用哪些方式来诱导恒温动物的脑中新神经元的生成。

哺乳动物的脑的可塑性怎样？

另一个话题是年幼或年老的哺乳动物的脑中可能发生重组的程度。我在上一章中指出，当两个海马区域及其相关区域同时破坏后，一个人就无法巩固记忆。这些人只能生活在当下，永远无法记住新发生的事实或事件。因为这种记忆的破坏是无法恢复的。

那些左脑发生大面积中风的成人通常会失语，而且其语言功能在长时间内不会有什么改善或者根本没有改善。但是，孩子可能会非常不同。有时，在非常偶然的情况下，当一名儿童患有罗斯默森氏脑炎时，则需要将其整个大脑皮层切除。这种疾病会造成一个大脑半球瘫痪，另一个大脑半球也受到严重破坏。手术切除患病的一个大脑半球后，可以使另一个大脑半球发挥功能。问题是，术后患儿的恢复情况如何？特别是切除了与语言中心在一起的左半球后。

答案是，他们恢复得很好。他们能够在数月中再次学会说话，而且右侧半球的运动功能也能恢复。虽然他们说话和运动功能不会完全恢复正常，但是康复情况非常显著。对这些儿童而言，他们的语言理解能力要比说话能力好，这也与我们的预期一致。手术时患儿的年龄越小，则其恢复得更快更好。若年龄超过 15 岁，大多数的功能则不能恢复。

在这些儿童中，一个脑半球负责两个脑半球的工作，不会发育出一个新的脑半球，fMRI 扫描显示剩下的那个脑半球的大小也不会有显著增加，不会充满脑壳。相反，切除的组织处会留下大量的空白空间，如图 5-2 所示。

我们仍不清楚在余下的脑半球中所发生的事情，但是可以想象得到在那里发生了大面积的神经环路重塑，神经元生成了新的分枝，形成了新的突触。这些问题还未展开深入研究。

那么是不是在所有情况下，儿童脑中的一个脑区能够替代另一个脑区的功能呢？答案似乎是否定的。例如，如果皮层中存在双侧病变，那么这两个半球中相当区域会受损或毁坏，这些皮层区域介导的功能就不能恢复了。这种情况有时发生在婴幼儿的手术中，如果脑中部分组织的氧水平急剧下降，这些儿童

会永远无法发声、失明或者患上其他的严重神经生理缺陷。恢复似乎依赖于脑半球中仍然保留完整的区域。

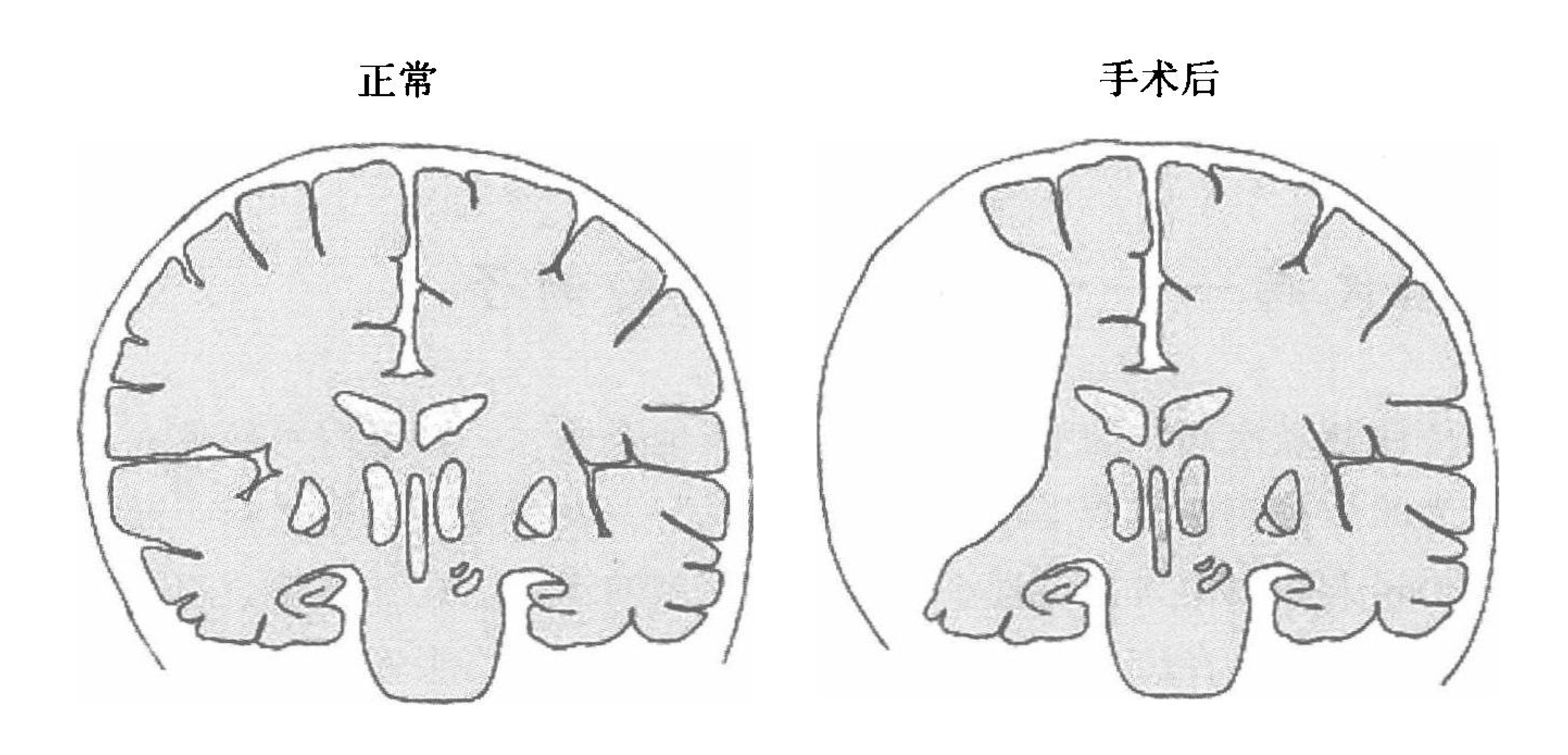


图 5-2　右边图是一个患有罗斯默森氏脑炎的小男孩在手术后的脑图片。虽然切除了大部分脑左半球，包括语言区域，但是这个年轻人仍能恢复受左半球控制的语言和其他功能至正常状态。

基因和行为

人们无法否认基因对于行为是非常关键的，但是基因对行为的影响方式和程度是一个很麻烦的问题。无须多言，基因与行为之间的关系非常复杂，因为其中涉及众多事项，包括我们抚养孩子的方式以及我们处理社会事务的方式，因此存在的争论也很多。我们每天都能阅读到有关新发现的基因可以解释某种行为的报道，如尿床、同性恋、解数学题等。我们还可以看到来自争辩双方的报道，他们所主张的观点与一本书的书名一致，即《行为不在于基因》。答案可能就在其中，当然要解决所有这些问题，我们还需要走很长的路。

在研究基因与行为之间的关系时，精神分裂症是被频繁引用的经典例子，这会导致思维和情绪障碍、幻觉与幻想以及社交戒除等非常严重的认知紊乱疾病。精神分裂症患者的判断力严重受损，而且会丧失与真实情况的所有联系。我们已经知道，精神分裂症的易感性中存在可遗传的因素，问题是这个可遗传因素的覆盖面有多大。对同卵双胞胎（即基因相同的双胞胎）进行的研究得出以下结论，如果双胞胎中一个患有精神分裂症，那么另一个患上该症的概率为 50%。另一方面，异卵双胞胎患上精神分裂症的概率通常为 15%，而整个

人群中仅为1%—2%。

一方认为：“看吧，基因对于行为紊乱具有多么重要的意义呀！”但是另一方会反驳道：“不是还有50%不会患上精神分裂症吗？基因都是一样的，所以环境非常重要！”当然，两方说的都有道理，我们也不知道应该听取哪一方的意见。我们又能说什么呢？

亨廷顿氏病——一个更为清晰的例子

遗传性神经疾病，如亨廷顿氏病，清晰地表明，一种基因可导致人们患上影响行为的严重疾病。所幸这种疾病很罕见——发病率为万分之一。通常发病初期，年轻人和中年人会出现小的、不受控制的运动。这种症状会逐渐趋于严重，直至患者只能在床上生活。在长期患病过程中，患者还会出现精神能力下降，包括记忆丢失和人格改变，至发病15—20年后患者死亡。因此，这种疾病会影响运动控制和认知过程。

这种疾病为显性遗传，即只遗传该基因的一个副本就会受到影响。任何遗传了该基因缺陷的人会将此疾病延续下去。这意味着只要一个人患有这种疾病，那么其所有子女均有50%受影响的概率。而且如果一个双胞胎患有这种疾病，那么另一个肯定会患上这种疾病（虽然未报道这种案例，但是目前我认为是这样的）。

20世纪80年代，麻省总医院的James Gusella和同事确定了亨廷顿氏病发病基因的位置，它位于人类4号染色体上。他们用了10年的时间对这一基因进行分离、克隆以及测序，从中可以看出确认和分析发生突变的基因不是一项简单的工作。

这一基因编码大分子量蛋白，该蛋白被命名为亨廷顿蛋白。但目前其功能仍然未知。这一蛋白存在于大脑和其他组织的许多细胞中。但是为什么它单单影响某些神经元，而不是其他的神经元，以及它只影响某些神经突起而不是其他神经元的突起？这仍然是个谜。

现在已经了解这种缺陷基因和蛋白的性质。这一突变蛋白在分子的一端具有过多数量的某种氨基酸。这种氨基酸称作谷氨酸，它是由该基因DNA序列中的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤（CAG）所编码的。因此在缺陷基因中，存在着不断重复的CAG序列。在正常人体内，该基因的CAG重复片段有6—34个。但是，在亨廷顿氏病患者体内，该基因的CAG重复片段有37—250个。这就存在差异了。有的亨廷顿氏病患者只有36个重复片段单元，而有些老人虽然

有 39 个重复片段单元，却仍然看起来很正常。可以肯定的是，基因中有超过 40 个重复片段单元的那些人一定会患有这种疾病。

观察者长期以来认为，该疾病的发病和进程中存在着较大的差异性，有些人推测这些差异是由其他基因或环境影响造成的。还有些人认为，这更多地涉及行为现象，而不是单个基因。单个基因突变产生的影响差异通常被称为基因外显。最近有数据显示，在亨廷顿氏病中，这种差异性主要与缺陷基因的结构有关。

在一些家族中，数代内该疾病的发病、病情的发展进程以及严重程度会在数代内增加，特别是在那些父系遗传得病的情况下，这一点似乎更为清晰。在观察这些家族数代缺陷基因的情况时发现，CAG 重复片段的数目随着代数增加而增加。那么可能这种疾病的严重度与 CAG 重复片段的数量相关，这一发现似乎可以解释该疾病中大多数差异性的缘由。如果基因中 CAG 重复片段数量越多，蛋白中谷氨酰胺的数量越多，那么该病的发病就越早，进程越快。但是我们还没找到这些家族中 CAG 重复片段数量越来越多的原因。

研究者已经发现一些神经退行性疾病与某些基因中 CAG 重复片段数量增多相关，但是导致这一问题的原因尚不清楚。可能是由于携带过多谷氨酰胺分子的蛋白在细胞内聚集——细胞在分解冗余和异常蛋白方面存在困难，而这些蛋白质对某些神经元而言是有毒性的。的确，有证据显示，蛋白中出现连续和过多的谷氨酰胺会使蛋白变得很“黏”，这样就会存在一种可能性——突变蛋白彼此粘连或与其他蛋白粘连，造成蛋白积聚。另一种可能是，突变蛋白分解后产生的片段具有毒性。因此，在某种细胞中会出现毒性蛋白逐渐积累，或者毒性产物可能会在蛋白分解过程中积累，两种情况都会逐渐导致神经元的死亡。

复杂和认知行为

我所了解的人类非疾病相关行为或认知特征都不与单个基因相关。现在普遍认为，复杂的行为特征是众多基因的产物。粗看之下，FOXP-2 基因是一个显著的例外，我们在第三章提到过这个基因，它会导致人类大家族的家族成员患有言语和语言障碍。在每个受影响的家族成员中都存在该基因缺陷。但是，到目前为止，在正常的家族成员中或在任何不相关的正常人中未发现该基因缺陷。患有此种紊乱的无关人士也已经发现存在同一基因缺陷。正如在第三章所提到的那样，该基因为显性遗传，可导致言语和语言缺陷，包括语法技巧

缺陷。

虽然我们推测它对于言语和语言技能的神经环路发展非常重要，但是目前我们仍不清楚该基因的功能。例如布罗卡氏区，虽然尚未有证据显示，但有可能是该基因的一个作用位点。更为重要的是，虽然只有一个基因，但是它却可以编码一种转录因子，而转录因子可以启动和关闭许多基因的转录。因此，很可能不单单只有一个基因和蛋白参与其中，而是有许多基因和蛋白都发挥了作用。

基因、环境、发育和行为

到目前为止，我所举出的例子都强调了基因对于行为的重要性，但是这只是其中一个方面。那么，另一方面，环境和其他发育因素对行为的影响，我们了解多少呢?

我目前的研究主要以斑马鱼为对象。这是一种体型较小、生活在活水中的硬骨鱼，可非常方便地利用它进行基因学研究。斑马鱼是一种脊椎动物，也就是有脊柱的动物，与我们一样，它们也是唯一一种我们可以用来进行基因研究的脊椎动物。我们可以饲养斑马鱼，从而使之成为真实的克隆。换句话说，我们使用的斑马鱼的基因基本相同。

我的实验室主要对视觉系统感兴趣，特别是视网膜。我们制备了许多斑马鱼基因组的突变体，用特殊的化学试剂改变斑马鱼的基因物质，然后寻找视网膜结构、功能和发育中的变化。我们找到了能够经常影响视网膜的单个基因突变；许多此类突变都会改变动物的视觉行为，这与我们预想的一致。干扰视网膜中光敏感细胞的某些功能，如光感受体，或其他视网膜神经元，将会明显降低动物正常的视力，从而影响其视觉行为。例如，我们发现会让动物完全失明、部分失明、色盲或对运动不敏感的单个基因突变。在许多情况下，我们可以确认缺陷的基因特性，当然，这也没什么惊奇的。

但是，我们同时还发现了一些现象，这些现象与基因、环境以及其他可能会对高级规律行为产生影响的因素有关。下面我先阐述一名年轻同事不经意间完成的一项实验。他喜欢观察鱼缸中的斑马鱼，最初是 12 条年幼的成年鱼，它们是同一品系的杂交鱼。也就是说，它们都是兄弟姐妹，来自同一父母，同样的年龄，在同样的条件下生长。从基因水平上来说，它们都是类似的斑马鱼，而且它们都在尽可能一致的条件下生长——同一个鱼缸中，同样的温度下，等等。

他在一端放了一棵长长的植物，以更有趣地观赏鱼缸。不久，在他观察鱼儿的时候，他发现了只有1条鱼在空旷的水中游泳，其余的11条鱼儿都待在或靠近那株植物。在好奇心的驱使之下，他搅了搅鱼缸的水面，通常这是提示鱼儿食物来了。这些鱼儿就离开植物，然后到处寻找食物。这没有什么特别的，但是之后我的同事发现了一个有趣的现象，就是那条刚开始在别处游泳的鱼儿开始将其他鱼儿撵回那株植物旁边。那条鱼儿花了大约几分钟的时间，不过最后它成功了。很明显，这条鱼儿正在管理这个鱼缸。

我们将这种行为称为统治，这一现象通常可在鱼类和许多其他动物中观察到。有趣的是，这些鱼儿的基因基本都是一致的——虽然不是100%一致，却非常接近100%。这可以排除遗传因素在其间发挥的作用。我们推测，可能这是一种环境影响，但是，显然又是说不通的。这些动物的饲养条件都是一样的。我们又考虑到它们之间存在着一些个头大小上的差异，但是在对那条统治鱼进行的追踪实验发现，这似乎并不是关键因素。答案仍然不清楚。这个例子告诉我们一点，无论遗传差异有多小，或者环境差异有多么微弱，都可能造成动物在行为上的巨大差异。

除基因或环境因素之外，还有其他可能发挥作用的因素。例如，偶然事件可能也起到重要的作用。也就是说，在脑发育过程中，很多事情都在发生细胞的特化和分化、细胞迁移、轴突探路、神经元修剪、突触重排，等等（第一章和第二章）。在基因一致而且环境相同条件下生长的这些动物中，这些过程本身可能存在着某些偶然事件的差异，从而产生巨大的行为差异。一个重要的问题是，要理清机体间的行为差异、基因差异或其他（发育性）差异，并将这些差异分配到特异行为特征上，这是很难做到的。

其中涉及的另一些因素称为“表观遗传”因素（“epigenetic” factors），它们可调节细胞内基因表达的方式以及合成蛋白的数量。我们知道，例如，基因表达受那些在DNA碱基上添加甲基基团的酶的调控，或者受DNA分子表达其携带的基因信息的方式的调控。在细胞核内，长长的DNA分子上紧紧缠绕着特殊的蛋白，所形成的高度致密结构称为染色质。染色质重构复合体上存在的酶可以将DNA部分从染色质上解离下来，从而进行转录，使得其他因子可以启动DNA携带的基因表达。我们对这些表观遗传因子了解甚少，但是显然其差异会显著改变基因的表达。换言之，不单单基因序列即从某一特殊基因序列产生的某种蛋白很重要，而且从某一基因产生的蛋白质产物的数量也很重要，这一数量受表观遗传因子的影响。

双胞胎研究

长久以来，学术界认为，发现人类基因和环境对行为的相关影响的金标准是对分开培养的同卵双胞胎进行研究。但是，这一领域往往引来争议，其中包括对这一领域的先驱——英国人 Cyril Burt 学术造假的指控。他从 20 世纪 20 年代至 60 年代期间研究分开培养的同卵双胞胎。不过有些针对 Burt 的指控似乎是真的。在过去的 20 年内，明尼苏达大学的 Thomas Bouchard 和同事重新探究了这一领域，他们的工作详尽细致，具有说服力。该研究的依据是对 100 多对分开抚养的同卵双胞胎或三胞胎的研究，这些双胞胎和三胞胎主要来自美国和英国，同时还研究了来自其他 6 个国家的双胞胎。

这些双胞胎被带到明尼阿波利斯市，并在一周内进行 50 小时的医学和心理学测试。有些案例中的双胞胎在这些年里保持着联系，而其他双胞胎则没有联系。有些案例中的双胞胎们被具有相似背景和价值观的家庭抚养，而其他的则不是这样。无论如何，这项研究的主要发现是分开培养的同卵双胞胎与那些在一起生活的同卵双胞胎情况相似。研究得出的结论是，不同环境下成长似乎不会影响其许多行为特征，因此，遗传因素在决定行为的许多方面都具有重要作用。

但是并不是说环境或其他因素在决定人类行为方面没有作用。对于同卵双胞胎，无论他们是在一起长大或分开长大，两人的特征测试结果中没有一项是完全一致的，其相关性的范围为 0.34—0.78（这些数字意味着有 11%—61% 的差异是基因造成的——这一相关性开方后即是差异度）。虽然很难进行精确描述，这一研究得出的结论是，50% 的人格差异是由基因导致的，其余的 50% 则是由环境或其他因素造成的。需要注意的是，有人认为人类人格特征具有 50% 的遗传性，但许多心理学家认为这高估了人格特征的可遗传性，因为基于动物（大鼠）研究表明，这种行为特征的可遗传性要低得多（<0.2）。

最令人惊奇的是，双胞胎研究似乎表明，家庭环境对行为特征并没有很大的影响。这里需要指出的两点是：第一，分开抚养的双胞胎环境差别并不大。在发达国家中，我们培养儿童的方式几乎都差不多，而且所有的双胞胎都来自发达国家。其次，在抚养环境存在缺陷且剥夺了儿童的许多权利的情况下，我们可能会看到行为方面存在较大的、永恒的差异。

罗马尼亚孤儿可作为一个案例。20 世纪 70 年代，由于罗马尼亚实行禁止计划生育和人工流产的苛刻政策，大约有 100 000 名计划外儿童在出生后被遗

弃在孤儿院。他们接受的环境刺激很少，而且与照管的成年人之间的人际交流很少。在齐奥塞斯库政府倒台后，许多这样的孩子被营救出来，并被一些西方家庭收养。那些在较小的时候（小于6个月）被收养的儿童发展得相当好，而那些在稍晚时候（1—3岁）被收养的儿童在进入他们青少年期后则表现出持久的人格缺陷。人们猜测，由于早年的经验剥夺，他们在情感或社交方面的人格缺陷恐怕永远无法恢复。

罗马尼亚孤儿的境遇让我们想起了20世纪50和60年代威斯康星大学Harry Harlow的实验。他以恒河猴幼猴为研究对象，他发现如果在早年剥夺社会交往以及与母亲的联系后，它们会表现出持久的副作用（另一方面，其他种属的猴子则较少受到社会交往或与母亲隔离的影响）。当幼猴与母亲和其他猴子分开后，它们会表现出抑郁和其他行为障碍，就算事后把这些剥夺社会交往的猴子与正常幼猴放在一起，产生的影响仍然会长期存在。不过在使之重新恢复社会交往后，它们似乎的确会恢复许多正常行为。在一些实验中，将幼猴饲养在靠近其他猴子的地方，包括幼猴和老猴，这样它们可以看到、听到甚至是闻到其他猴子。相反，那些被剥夺与其他动物接触的猴子们表现出严重的行为障碍。物理接触似乎对于养育年幼的灵长类和其他哺乳类动物都非常重要。Harlow发现，例如，那些被剥夺了母性关怀的幼猴会和一个人造毛绒织物的“母亲”待在一起，而忽略另一个金属框架材质的“母亲”，即使金属框架的“母亲”可能是食物来源，它的奶瓶就系在这个金属框架材质的“母亲”旁边。

最近该领域的一项有趣研究发现，缺少被阿片类物质激活的受体蛋白的幼鼠，在与母亲分开后，其抑郁程度要比正常幼鼠轻。这说明，在母亲和婴儿之间的联系中，婴儿的大脑会释放内源性阿片类物质，可以激活其受体，从而使婴儿产生和母亲之间联系的欣快感。我们知道，阿片类物质能够减轻疼痛，并产生欣快感，因此那些被剥夺社会交往的动物大脑中由于缺乏这种阿片类受体的激活而感到痛苦，从而导致这些幼龄动物表现出抑郁的倾向。

大鼠的研究发现，在早年关键期中未接受触觉刺激的新生动物在应对各种挑战的条件时，会表现出应激激素皮质醇的水平升高，甚至在它成年后，情况也仍然是这样。在罗马尼亚孤儿中也发现皮质醇水平过高，他们会对一些压力事件易感，例如，在他们不认识的医生给他们做检查时。与本章前面所阐述的一样，应激激素水平的升高会导致海马神经元增殖活力降低，而且有证据显示，应激激素皮质醇的水平升高会导致动物大脑的损伤，包括神经元细胞死亡。在老年人中，皮质醇水平升高与进行某些记忆活动存在困难相关（第六章中我们会继续讨论这一点）。

在缺乏家庭环境方面，第二个观点是，儿童自身在他们成长中所经历的环境类型方面发挥着重要的作用。他们选择更为亲近的父亲或母亲、朋友以及他们最喜欢的活动和喜欢做的事情。孩子们表现出不同的气质，父母通常对这些气质作出预期的反应。人们不会过多拥抱一个显然不喜欢拥抱的孩子。我并不是说家庭环境不重要，而且其他人就这一点已经作了详细的阐述或者比我阐述得更为生动。的确，罗马尼亚孤儿的经历清楚地说明了这一点。只要家庭环境能给予儿童帮助和关爱，那么遗传因素就会在决定行为特征方面发挥重要的作用。

智商和基因

在本书谈论的所有话题中，恐怕智商和遗传是最具争议的话题。这一话题引发的争议比带给我们的思考要多。但是，在这样一本讨论先天具有和后天培养问题的书中是不能完全讨论清楚的。

第一个可能提出的问题是智商的概念是否正确。智商是否能够真实可靠地测量并以数字（通常称之为“g”）来表示？每个人都同意现在的智商测试中没有包括许多认知技能，那么智商分数究竟意味着什么？毫无疑问，智商的确能够预示一些东西，比如在学校的成功、工作表现，甚至是未来的经济和社会地位，但是并不完美，请注意是很不完美。而且“并不完美”是悬而未决的——智商究竟能怎样预示着这些事情，在决定某个人的“g”数字时还有太多的事情需要做。

一些心理学家，特别是哈佛大学的 Howard Gardner，提出了多元智力的概念，我发现这个观点很具有吸引力。当我与妻子进行智力比较时，我发现她在某些领域明显比我强很多，而且我相信我也有一些方面比她强很多（虽然我不敢告诉她）。Gardner 提出了智商的 7 个领域：语言、音乐、逻辑数学、空间、身体运动、个人魅力和人际交往。这种分类的最大好处是它具有一些神经生物学方面的意义。正如 Gardner 所提出的那样，每一种智力形式都受某种脑损伤的选择性影响。其他人提出了一些不同的分类，但是观点基本一致。我们在行为和认知的不同方面存在着差异，而且在评估智商时需要考虑到这些差异。

然而，当我们纠缠于智商分数时，问题便出来了：智商中有多少可以归结于遗传、环境或其他因素。无须多言，它们之间存在着复杂的关系，无法轻易分开。Bouchard 的双胞胎实验说明，基因差异导致的智商差异很大——60%—

70%。先前的研究提示，智商的遗传性数值较低——40%—50%，但是Bouchard从中年人获得的结果以及最近的研究结果提示，智商与遗传性之间的关联随年龄增加而增加。的确，有证据显示，儿童、青少年以及青年与中年人或长者相比，其智商与环境之间的关联性更多。例如，在所研究的各个社会形态下，儿童的智商分数与其父母所接受的教育相关。

我们还可以将低智商水平与低出生体重联系起来。妊娠期间酗酒、吸毒以及吸烟似乎会降低儿童智商水平。孕妇及儿童接触铅也会导致智商水平降低，与早年在剥夺环境中成长的影响一样。那些早年在剥夺环境中成长的儿童似乎从社会项目如“开端计划”（Head Start）中获益最多，而且其智商也会通过该项目得到显著的提高。但是，再次需要指出的是，这些数据有点模糊，而且存在争议。儿童上学后，一些项目，例如“开端计划”，渐渐失去作用。学校教育似乎本身就会影响智商，每接受1年的学校教育可能会使智商提高2—4个百分点。

这里的一个重要问题是大多数在剥夺环境中成长的儿童，其智商大都会在环境干预下有所提高。那些在有稳固支持以及关爱环境下成长的儿童，其智商似乎与环境因素的关系不大。但是，目前对于“关系不大”的程度，人们还存在着激烈的争论，而神经生物学无法解决这一争论。

最后，我想举一个与智商分数相关的最令人奇怪的现象。我认为我们需要对这一现象进行更为深入的研究。这就是，智商分数会逐渐增加——以每10年3%的速率递增，如图5-3所示。

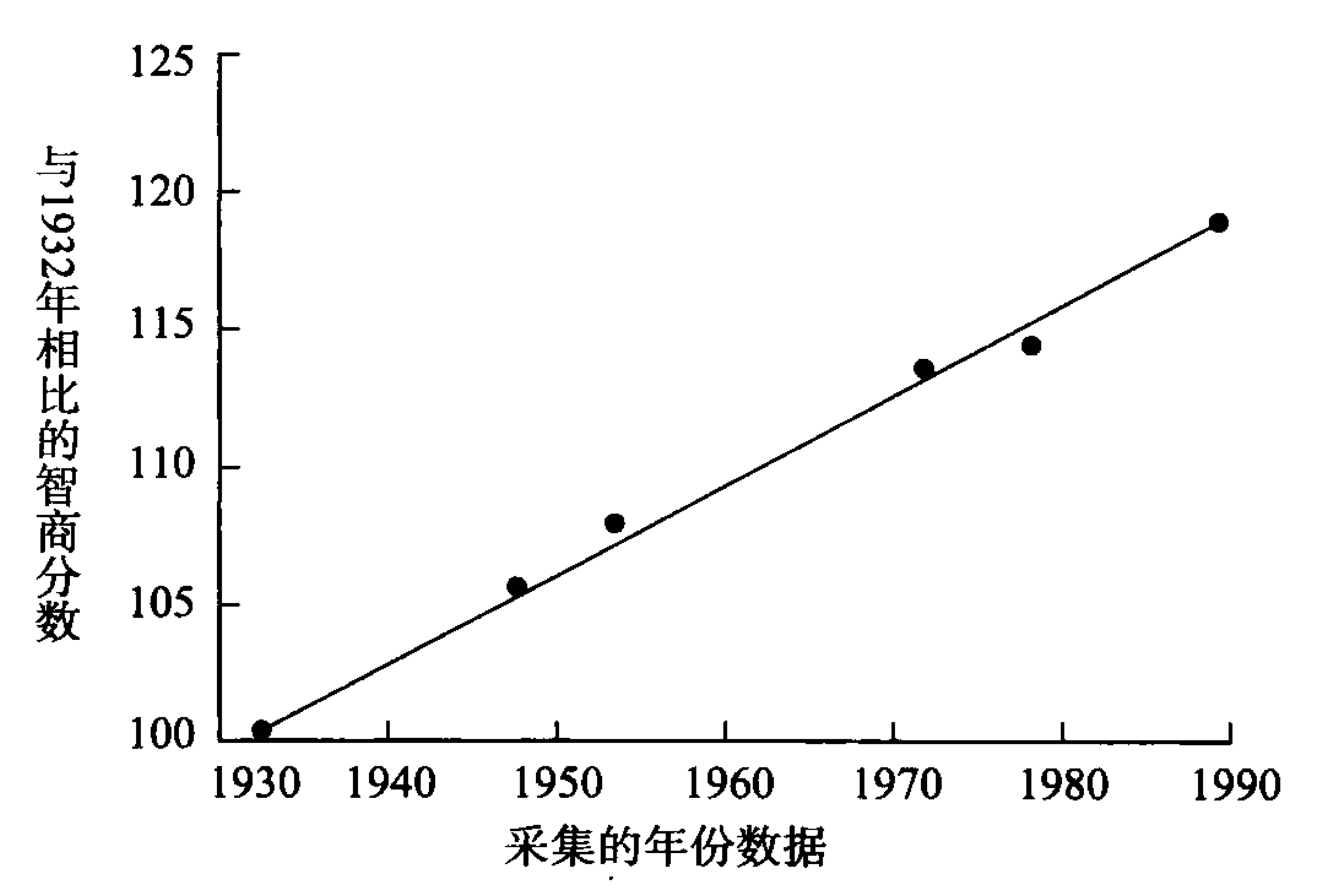


图5-3　Flynn效应：从20世纪30年代至今，各种智商测试的平均表现持续增加。原因尚不清楚。

这意味着什么呢？我们是变得更为聪明了吗？还是我们只是更擅长于应付这类测试——训练我们的孩子更好地应付这类测试？20 世纪 80 年代中期，新西兰的 James Flynn 对这种智商分数随时间增加而提高的现象进行了总结，也就是我们经常听到的 Flynn 效应。这种提高是有根据的：在 1932 年，人口中约 2.5% 的人们的智商分数超过 130，被归入“超高”组中。至 1997 年，如果让人们接受 1932 年的测试的话，约有 25% 的人会达到这一智商水平。那么人类的智商是不是提高了这么大呢？这种现象是可能的吗？

人们对这一问题持两种意见。有人认为我们变得更聪明了，因为我们的身体更高大了，这意味着我们的脑也更大了。在工业化国家，人的身高每 10 年就会平均增加 1 厘米。人们认为这是医疗和营养条件更好的结果。这意味着我们比我们的父母更聪明，而我们的子女比我们更聪明。有些人认同这一观点认同，但是有的人并不认同。

另一方面，有些人坚持认为这是一种环境效应，教育和培训儿童应付此类测试也是一个可能的致因。难道自 20 世纪 30 年代至今，教育真的发生了那么大的变化，足以产生这么大的差异吗？与推理能力相比，教育与内容的关联更为密切，而智商测验显示，推理能力提高得最多。

研究者提出了一个值得进一步研究的有趣的问题，即我们的子女所接触的环境与我们或我们的父母所经历的视觉环境之间的差异。显然，我们接触到的视觉环境要更为复杂，而且自 20 世纪 20 年代出现电影至今，视觉环境变得更为复杂了。电视是另一个提高我们视觉世界丰富程度的里程碑，20 世纪 80 年代又出现了电脑以及电脑游戏。当然，电脑带来的不单单是丰富的视觉环境，因此，在今后的几十年中，看一下智商分数是缓慢提高，还是更为快速地提高，将是一个有趣的事情。如果能够确定这类丰富环境对于脑结构和功能的影响，将具有重大的神经生物学意义。

最近在《自然》(*Nature*) 杂志上发表了一个与此相关的有趣研究。该研究让 18—23 岁的受试者每天玩至少 1 个小时的电子游戏，每周玩 4 天，持续 6 个月，然后测试受试者的视觉注意力。测试发现，这些受试者要比其同龄中不玩此类游戏的人们表现得好。例如，玩电子游戏的人在判断用动画呈现的物体数量方面表现卓著。玩电子游戏组与不玩电子游戏组的受试者的表现差异非常显著。当让不玩电子游戏组的组员连续 10 天每天玩 1 小时的这种游戏之后，他们在完成此种任务中的表现有所改善。这些发现证实，训练某种认知任务会产生一定的影响。

第三部分

老 化 的 脑

第六章

脑的老化是一种疾病吗？

我们都看到了我们的父母及祖父母随着年龄增大而衰老的现象。通常，随着精神上的衰老，他们的生活质量也随之降低。我们阅读了大量有关如何让我们更健康、更长寿的前沿医学研究。现在的情况怎么样了呢？人们活的时间更长了吗？或者说，结果是什么呢？我们可能活到150岁甚至200岁吗？如果我们希望这样的话，我们应该怎么做才能达到这个目的呢？

这些就是我在这章中要讨论的话题。首先，我将描述一下随着衰老我们的脑会发生什么。这个话题就像本书中讨论的其他诸多话题一样，会引发许多争议，而且一些神经生物学方面的事实也存在争议。不管怎么说，肯定会有很多可以讨论的话题。

当我还在医学院读书的时候，没有人谈论65岁以上的人患阿尔茨海默病的情况。那时，65岁以前的老人丧失心智能力会被描述为老年痴呆，而且人们认为这是衰老的一种正常结果。现在，观念不同了。不管年龄多大，只要发生了阿尔茨海默病，它就被认定为一种实实在在的疾病。这种理解准确么？

人们衰老后可能患上许多其他与年龄相关的退行性疾病，如帕金森病、与年龄相关的黄斑性病变等。到底是什么引起了这些疾病呢？我们该如何与它们做斗争？可以采用哪些治疗策略呢？这里我将用遗传性视网膜变性模型来进行解释，人们把它称作色素性视网膜炎。典型的色素性视网膜炎常常在20多岁时发病，病程持续直至60多岁时完全失明。它也许是现在人们了解最深入的神经退行性疾病，而且其治疗方式也是最被看好的，至少在对动物的研究上是这样。

伴随衰老的神经变化

在第一章中已经指出，实际上，在孩子6个月大的时候，其发育的脑中已

经产生了所有的神经元，此时脑仅为成人脑的 30%。脑在最初三年里迅速发育，但是直到 20 岁才能达到最大重量，如图 1-3B 所示。脑的增长主要是由于神经元的生长与分叉，及神经环路的形成，如图 1-4 所示。20 岁以后，脑的重量和体积逐渐减小，并且随着人们年龄增长而持续减小。

脑的重量会减少多少？这种减少意味着什么？所有人都承认，不管是人类还是其他灵长类动物，其脑都会随着年龄增长而萎缩。通常认为在人类 100 年的生命周期中，脑会萎缩 15%，但是一些研究人员则认为这个数据太高了。即使只是减少 15% 的一半又将意味着什么呢？

因为成人的脑中很少会再生新的神经元（如第五章所讨论），所以脑萎缩的一个可能性就是神经元丢失，这的确是事实。如果把脑随着年龄增长而导致的萎缩完全归结于神经元的丢失，那么脑每天丢失的神经元数量将高得惊人——大约每天丢失 200 000 或者每小时丢失 8 000 多个神经元。这个计算是基于 100 年的寿命中丢失大约 7% 的脑体积得出的，这个百分数是基于最初的神经元数目（1 岁时），约为 10^{11}或 10 亿（保守估计）。

20 世纪 50 年代，美国纽约州立大学的 Harold Brody 检测了 20 个从出生到 95 岁时人的脑的情况，并报道了大量的细胞丢失，在皮层的一些区域丢失达到 40%。然而，随后的研究质疑了这些研究结果，一些研究人员强调了神经细胞丢失数量很少，甚至在皮层很多区域并没有神经细胞的丢失。而用于解释 Brody 结果的原因是，Brody 的样本中包括了阿尔茨海默病或其他痴呆症病例。众所周知，这种情况会引起大量的细胞丢失。

关于脑萎缩的发生有一个公认的观点：神经细胞的死亡并不是主要的影响因素，至少在皮层中不是主要因素。那么到底发生了什么呢？神经萎缩是可能的，并且有一些实质性的证据证明，伴随着年龄增长会发生神经萎缩。在幼小的脑中其神经元伸展出更多更长的树突（如图 1-4），而老年人的脑中的神经发生萎缩，并且分枝减少。神经元和神经分枝的萎缩，几乎必然会导致老化的脑中突触的减少。

另一个影响因素是脑中白质的丢失，主要是轴突集中的地方，而且这在人类和动物身上都有证据证明。的确，近期的研究报道，在老化的脑中白质丢失达到 30%。越来越多的证据证明，包裹轴突的髓鞘随着年龄的增长而降解。这可以解释随着年龄增长而发生的白质体积减小和一些认知功能的改变。例如，髓鞘可以增强轴突电信号的有效传递。如果传递变慢，则脑处理信息的能力也会变慢。而且，就如我下边将阐述的，老年人处理信息比较慢。

随着年龄的增长，机体的生化指标也发生了明显的变化。80 岁的脑蛋白

质的总量与20岁的脑蛋白质的总量相比，减少了近30%；而且也有报道说，N-甲基-D-天冬氨酸受体在老年人的脑中也大约减少30%。这一发现也许能部分解释老年人最常见的抱怨——为什么会出现记忆的丧失（回想一下，我们在第四章中讨论过N-甲基-D-天冬氨酸受体在记忆和学习中的重要性）。

从现有数据我们可以得出什么样的结论呢?脑中有些区域如特定的皮层区域，随着年龄的增长，神经元丢失非常少，然而其他一些特定的区域，如某些皮层下区域、脑干和其他区域，的确会发生大量的细胞丢失，多达40%—80%。例如，对非常容易准确计数的视网膜光感受器进行的认真测量显示，从10来岁至80多岁，光感受器的锥体和杆状光感受器细胞丢失了30%。

所以说，很多脑区域肯定有大量的细胞丢失，而且所有区域都有可能存在细胞丢失。神经元丢失可能对特定类型的神经元具有选择性。Betz细胞是位于运动皮层中一种非常大的细胞，似乎也随着年龄增长而萎缩，而且在80岁的时候几乎就没有了。白质、N-甲基-D-天冬氨酸受体和蛋白质总量似乎都会丢失。正如以上提到的，我们需要注意的一点是，痴呆是老年人中普遍存在的一种疾病，特别是85岁以上的老人。上面结论所基于的研究可能会包含少数损伤的脑。另外，已经发现，存在大量神经元丢失的脑可能是由于其处于一种疾病状态而被排除在这些研究之外，例如，早期老年痴呆患者的脑。

老化所引起的认知功能改变

年龄超过50岁的人都抱怨，他们的记忆力不如年轻的时候。的确如此，就像在认知功能研究中所显示的那样，老年人在学习和记忆方面的确存在递减的趋势。延迟记忆（即需要回想刚刚学会的事情，例如，回忆一个名字）比即时记忆受影响更大（即回想刚发生的事情），随着年龄增长，学习新信息所需的时间更长，而且更难将精力集中在记忆上。为了考察55—85岁的人其与记忆功能丢失相关的特定脑区域是否发生萎缩，我们检测了不同的脑区域，在体积上（由脑成像技术测定）显著减小的唯一区域就是海马。我们稍后将再来谈论记忆丢失与海马变化。

老年人也存在其他一些认知功能缺陷。例如，信息处理速度减慢。所以，对老年人来说，应答复杂情况所需的时间更长。这个缺陷被认为主要与额叶变化有关，额叶与人脑中的推理、计划和记忆相关。处理一个问题，老年人比青年人需要更多付出更多的精力。另一方面，正常人在衰老过程中，词汇和语言技能看起来并没有怎么损坏或者说根本没有改变；同时，IQ和抽象思维也没

有受到很大影响。

这些变化是从什么时候开始发生的呢？早在 20 多岁的时候，人体就开始显现出变化了。例如，心理学家就能够看出 30 岁和 20 岁左右的不同。在 30 岁的时候，信息处理稍微有点慢，潜意识里存在的时间也缩短，而且回想也会有点吃力。认知学家认为，大约在脑体积开始减小的时候，脑便开始老化，而且在随后的生命中，认知能力的下降和脑体积的减小是持续存在的。

我们能活多久？

众所周知，在过去的 100 年中，人们的平均寿命得到了极大的增加。在欧洲和美国，1890 年人的平均寿命还不到 47 岁；而到了 20 世纪 90 年代，平均寿命高于 75 岁。在 1968 年到 1978 年的 10 年间，对年龄超过 50 岁的人来说，其平均寿命以每年一个月的速率增加。在日本，这些数字更加让人印象深刻，20 世纪 90 年代中期，女性的平均寿命大约是 83 岁，日本男性就像全世界的男性一样，平均寿命偏低，为 77 岁。在 20 世纪 90 年代，发展中国家的平均寿命也有很大增加。

但是，绝对寿命的情况怎么样呢？也增加了吗？这有很大的不同。古代文字记载，人能够活到 120 岁，现在，我们偶尔听到有人活到这么老，这是很罕见的。据记载最长寿的人活到了 122 岁。2003 年秋天，当代年龄最大的男性的寿命是 114 岁，他是日本人；年龄最大的女性也是日本人，活到 116 岁。事实上，如果我们从远古到现代来看人类寿命的变化趋势，会发现其实人的绝对寿命并没有显著增加，如图 6-1 所示。

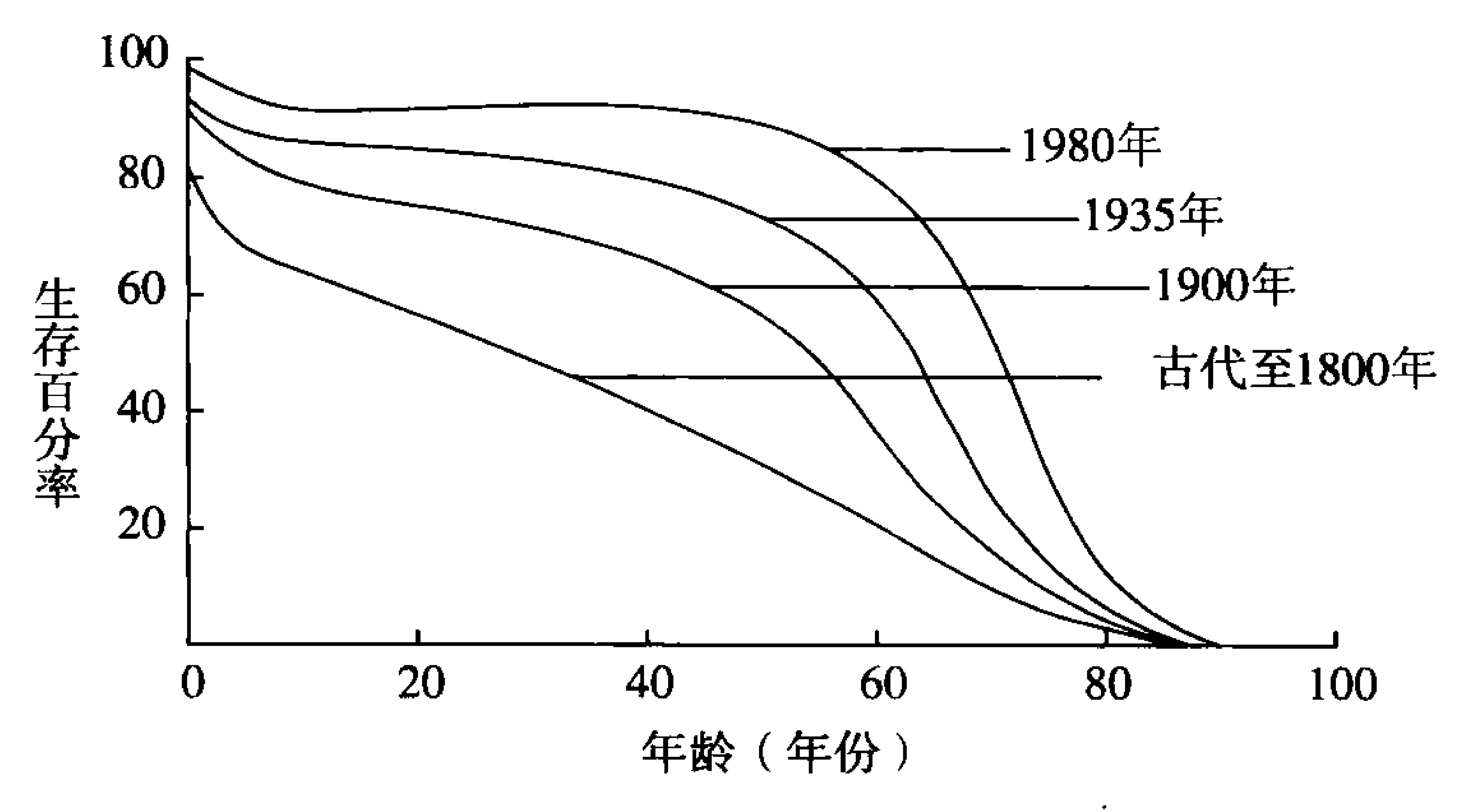


图 6-1　从古代到 1980 年中人类寿命的变化。人类平均寿命显著改变，从 200 年前的 35 岁延长到现在的 75 岁以上。人类的绝对寿命从古至今并没有显著增加。仅有一小部分人能活到 100 多岁。

然而，由于医疗技术的进步、生活条件和公共卫生条件的改进，人类的平均寿命还是得到了显著增加，但是最大寿命却没有显著增加。60 岁以上的人群从 19 世纪早期的不足 20% 增加到现在的高于 80%，但是人们对寿命终点的期望值仍然在 100 岁左右。

尽管在西方国家，自 20 世纪 90 年代起，人类的平均寿命就已经呈实质性性增长，但人们希望平均寿命停留在 85 岁。换句话说，如果人类的绝对寿命具有生物限制的话，好像是我们已经接近于我们平均寿命的极限了。

我的观点是，这个极限是真实存在的，而且我设想，这可能与脑及其老化有关。尽管我们可以移植心脏、肺和肝脏，但我们不能移植脑，甚至不能移植脑细胞，至少现在不能。有些人认为，我们绝对无法移植整个脑。的确，就像某些人很明确指出的那样，如果可以实现全脑移植，很明显，供者可能比受者受益更大。这就是为什么研究者对成年人的脑中是否存留干细胞很感兴趣的原因（已在第五章中讨论）。的确，如果它们普遍存在，或者仅仅是相对存在于很少部位，可以用被诱导产生的各种各样的新神经元去代替那些即将死亡或已经死亡的神经元，那我们就可以设想去更新脑，延长寿命了。

将胚胎干细胞移植入脑内替代那些死亡的神经元，并维持脑环路，是另外一个颇受关注的问题。或者，这可能为我们寻找阻止或减慢神经元衰老过程的方法提供方向。目前研究者正在对所有的问题展开研究，但目前距离实现还非常遥远。

我们是不是还希望显著延长寿命？或许这是一个哲学问题，但也具有生物学的意义。进化取决于拥有有限生命的生物体，这样不同的基因组合能够在下一代中表达。人类是否还仅仅是生物学上的进化？我也不确定是否有人知道答案。

假设人类延长 50% 的寿命，活到 150—180 岁的话，那么人口压力肯定会大大增加，地球人口过于饱和也会是一个巨大的问题。我们会为了维持一个可居住的地球而去限制人口增长吗？当然，所有这一切的前提是，生命的质量将会在更长的时间内维持在一个充满活力的水平上，这样人们就可以在 130—150 岁时退休，而不是像现在发达国家中绝大多数人在 60—70 岁时退休。这对人类的创造力会造成怎样的影响呢？创造力很大程度上取决于年轻人。如果人们能活到 150 岁，会对经济造成怎样的影响呢？这些事情都还没有考虑清楚，也有待我们进一步思考。

阿尔茨海默病

对老年人来说，没有什么病比阿尔茨海默病更可怕的了。它让患者的尊严受损，最后会使人失去人之所以为人的独特性。在美国，多达 400 万的人患有该病，而且一项评估显示，到 2040 年，仅美国就有 1 400 万人会受该病影响。

该病患者在 50 多岁末或 60 多岁初时通常都会出现精力下降，开始时出现近期记忆缺陷，然后丧失所有高级智力功能。混淆和健忘是最普遍的症状，除此之外，有些病人在完成以前很容易完成的动作时遇到困难，甚至可能丧失语言功能。有些人发病较早，但主要是家族性的。在这些家族中，阿尔茨海默病是中年常染色体显性遗传病。更多人则在老年表现出阿尔茨海默病样症状，最后表现为精神完全崩溃。一项研究显示，15% 的美国人在 65 岁时会出现阿尔茨海默病样症状；85 岁的时候，多达 50% 的人都表现出该病症状。

你也许会说，Marians 阿姨活到 102 岁，直到她去世的那一天她的身体都很健康。这没错，有些人能活到 100 岁，甚至更长，而且他们都没表现出阿尔茨海默病的症状。但不幸的是，对年过百岁的老年人来说，不患神经退行性疾病的情况的确是相当稀少的。阿尔茨海默病占神经退行性疾病的 50%，那些在阿尔茨海默病患者脑中发现的变化，在“正常”的老年人脑中也发现了，只是很轻微而已。

阿尔茨海默病患者的脑的显著性特征是脑体积的剧减和大量神经元变性坏死。皮层的很大部分萎缩，PET 扫描显示脑代谢显著降低。在前脑基底部发现了一个非常坚硬的核团，称为基底核。在皮层中释放乙酰胆碱的绝大多数突触都是由基底核神经元发出的轴突末梢产生的。阿尔茨海默病患者脑中丢失了 60%—90% 的乙酰胆碱合成酶。阿尔茨海默病的一种尝试治疗方法就是采用乙酰胆碱水解酶抑制剂，提高乙酰胆碱水平。到目前为止，治疗效果一般。基底核神经元被认为在整合皮层下和皮层信息处理中起一定作用，因此，在解释阿尔茨海默病患者发生认知功能障碍时，基底核神经元变性起重要作用。

为什么在阿尔茨海默病患者中神经元会退化，并最终死亡？神经学家开始着手解决这一问题。就如亨廷顿氏症一样，主要是脑内毒性蛋白的聚集会引起神经元的死亡。但是，和亨廷顿氏症不一样的是，在阿尔茨海默病中，毒性蛋白是在细胞外聚集的（在神经元外面）。发生聚集的蛋白主要是 β-淀粉样蛋白，这是一个由 40—42 个氨基酸组成的一个相对小分子的蛋白。它在脑细胞外天然存在，在衰老过程中趋向聚集。阿尔茨海默病患者的脑的一个重要特征

就是，有一个被称为斑块的细胞外突出结构，出现了高密度蛋白聚集，主要是β-淀粉样蛋白（如图6-2）。

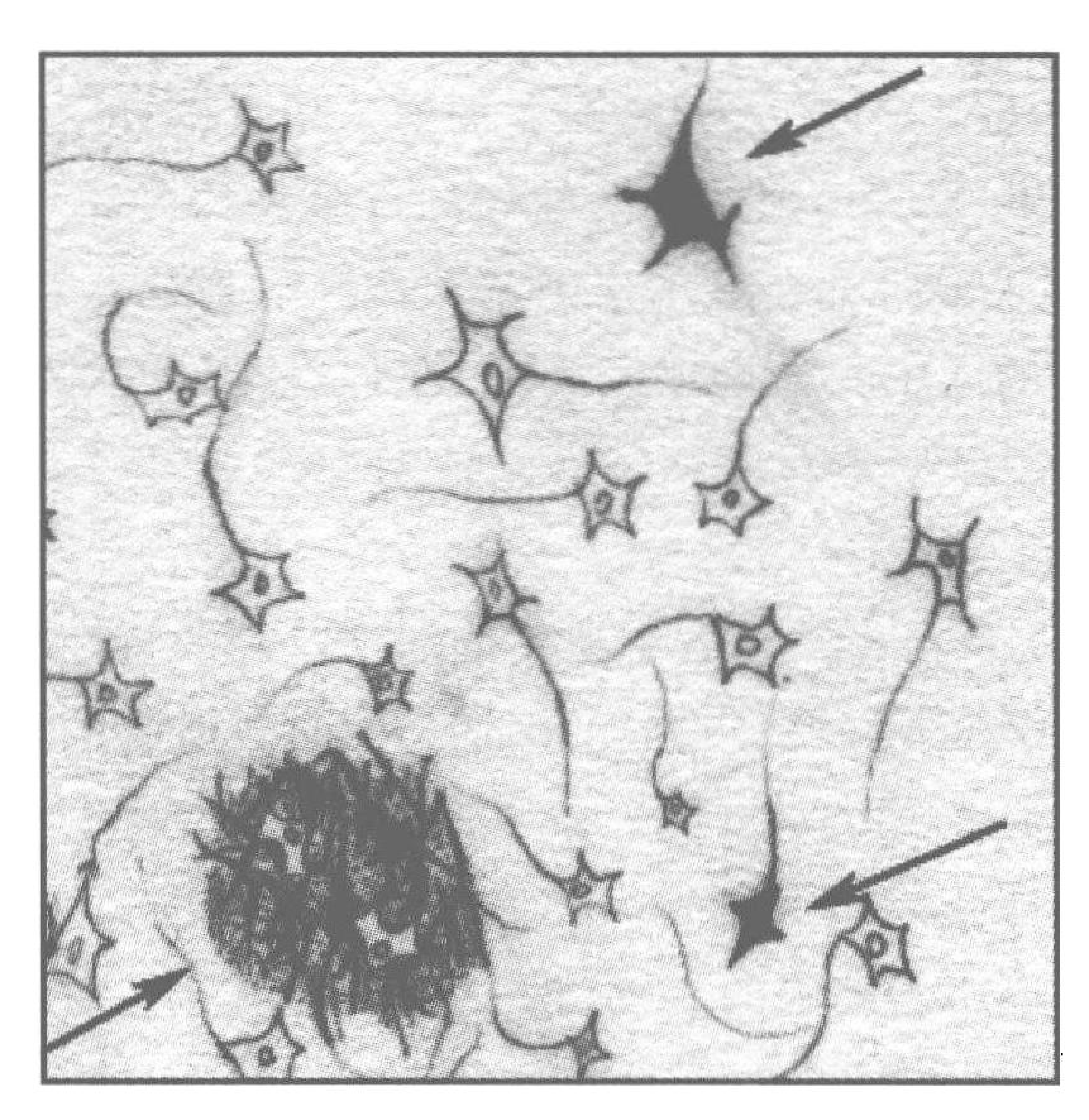


图6-2　阿尔茨海默病患者脑中可见组织改变。左下角箭头指的是大部分由错误折叠的β-淀粉样蛋白围绕神经元形成的斑块，这可能会影响神经元的功能。其他箭头所指的神经元里充满了大量的被称为tau的另一种蛋白。

由于β-淀粉样蛋白很黏稠，因此会形成聚集，尤其是当β-淀粉样蛋白存在错误折叠时。这种情况在长链蛋白中很少见，它们必须经正确折叠后方可发挥其特异性功能。在形成斑块时，β-淀粉样蛋白分子相互黏附，并和其他蛋白黏附形成一个可与神经元和神经胶质细胞结合的团块。在神经元上存在一些黏附性团块，它们很可能会影响神经元的结构和功能，同时免疫系统也参与其中。这些斑块引发炎症反应，进而使该区域的情况更为复杂，导致更多细胞死亡，脑损伤程度加深。

在阿尔茨海默病患者脑中，斑块和β-淀粉样蛋白并不是唯一发生聚集的物质，另一种称为tau蛋白的细胞内蛋白也发生聚集，在神经元内形成缠结。有证据显示，在神经纤维缠结中tau蛋白的聚集和神经元丢失一样，是在斑块形成之后发生的。事实上，这可能说明，神经纤维缠结是神经元死亡的一个特征。另一方面，也有可能是阿尔茨海默病的一种变异疾病——匹克病。它和阿尔茨海默病有相同的症状，细胞内tau蛋白聚集是其主要病理特征。因此，tau蛋白聚集在神经退变中可能起一定作用。

如何从遗传学上解释这些现象呢？至少有五种基因能够使人们容易患阿尔

茨海默病。现在，我们统计得出，至少有 50% 的阿尔茨海默病病例具有遗传倾向性（不包括由常染色体显性突变造成的早期发病）。那遗传倾向到底意味着什么呢？带有遗传倾向基因的人并不一定会患阿尔茨海默病，但其患病几率比不含这些特定基因突变体的人们要高。例如，自身带有变异基因的阿尔茨海默病患者的亲戚在 90 岁时患阿尔茨海默病的危险大约要高出 38%。然而，大约 50% 的人在这个年龄时都会显示出阿尔茨海默病样症状，剩下的 50% 则是健康的；在这 50% 的人中，如果在家族中有阿尔茨海默病患者，大约 40% 或者说 2/5 的人最终会患阿尔茨海默病。其他的 60%，即使带有遗传倾向性基因，也会一直保持健康状态。

该怎么描述阿尔茨海默病患者中遗传倾向性基因的特性呢？在没有得到它们特异性名字的细节和不能解释它们的确切功能时，所有的东西看起来都倾向于它们能增加脑中淀粉样蛋白水平。这些基因中的一个基因编码形成 β-淀粉样蛋白的淀粉样前体蛋白（APP）。该遗传倾向性基因可能有一个小的突变（称为多态性），这说明它编码的 β-淀粉样蛋白稍微有些改变。例如，它与正常蛋白相比，可能会出现折叠错误，或者可能对降解更有耐受力。所有这些假设，都可能会引起更多 β-淀粉样蛋白的聚集。

其他遗传倾向性基因参与了 APP 分解成为 β-淀粉样蛋白的过程，它们也可能导致更多的 β-淀粉样蛋白发生聚集。然而，其他的一些遗传倾向性基因可能参与了 β-淀粉样蛋白自身的降解。这些基因变化并不是很大，因此，它们的作用比较微小，所以，淀粉样蛋白聚集几十年后才达到可以引起阿尔茨海默病的水平。

人们反复提及的一个重要观点是，当所有人年龄增大时，都存在 β-淀粉样蛋白的聚集，尸检时很多正常老年人的脑中甚至会出现斑块。所以，关键在于淀粉样蛋白聚集的数量和速度。当然这些基因和另外一些基因也可能发生变异，使机体倾向于不患阿尔茨海默病。在某些人身上，如那位活到 102 岁却没有患任何认知功能缺陷的 Marians 阿姨，很可能存在一种编码效力略强的酶的基因。

现在，我们已经完全清楚了这样一个事实，即遗传了较早年龄发病的常染色体显性遗传疾病阿尔茨海默病的家族中涉及三个同样的基因。这些家庭成员的基因肯定会产生更为严重的基因变异，加速 β-淀粉样蛋白的聚集，并导致中年时发病。

帕金森病和其他与年龄相关的神经退行性疾病

帕金森病是老年人中普遍存在的另一种与年龄相关的神经退行性改变。事实上，帕金森病是第二种常见的神经退行性疾病，55 岁以上的美国人中有 100 万人受其影响；这也归咎于神经元变性。帕金森病是位于中脑特异核团中支配大部分基底神经节复合物的神经元发生了退变。基底神经节与运动的形成和执行有关。因此，帕金森患者表现出特殊的运动障碍。起初，帕金森病的明显标志是静息状态时四肢节律性震颤，但是随后会发展成四肢肌肉僵直。最终，帕金森病患者无法做动作。他们走路拖着腿，脸部表情呈面具样。帕金森病患者也会发展成痴呆。

帕金森病是因为死亡的神经元在脑中释放了神经调质多巴胺，而缺乏多巴胺可能是产生帕金森病症状的主要原因。因此，帕金森病的一种治疗策略就是给予病人提供一种多巴胺前体分子——左旋多巴。在脑中，该分子能很容易地转化为多巴胺。

在脑中，左旋多巴由酪氨酸天然生成，经过酶促反应转化为多巴胺，如图 6-3。

$$\text{酪氨酸} \xrightarrow[(+OH)]{1} \text{左旋多巴} \xrightarrow[(-COO^-)]{2} \text{多巴胺}$$

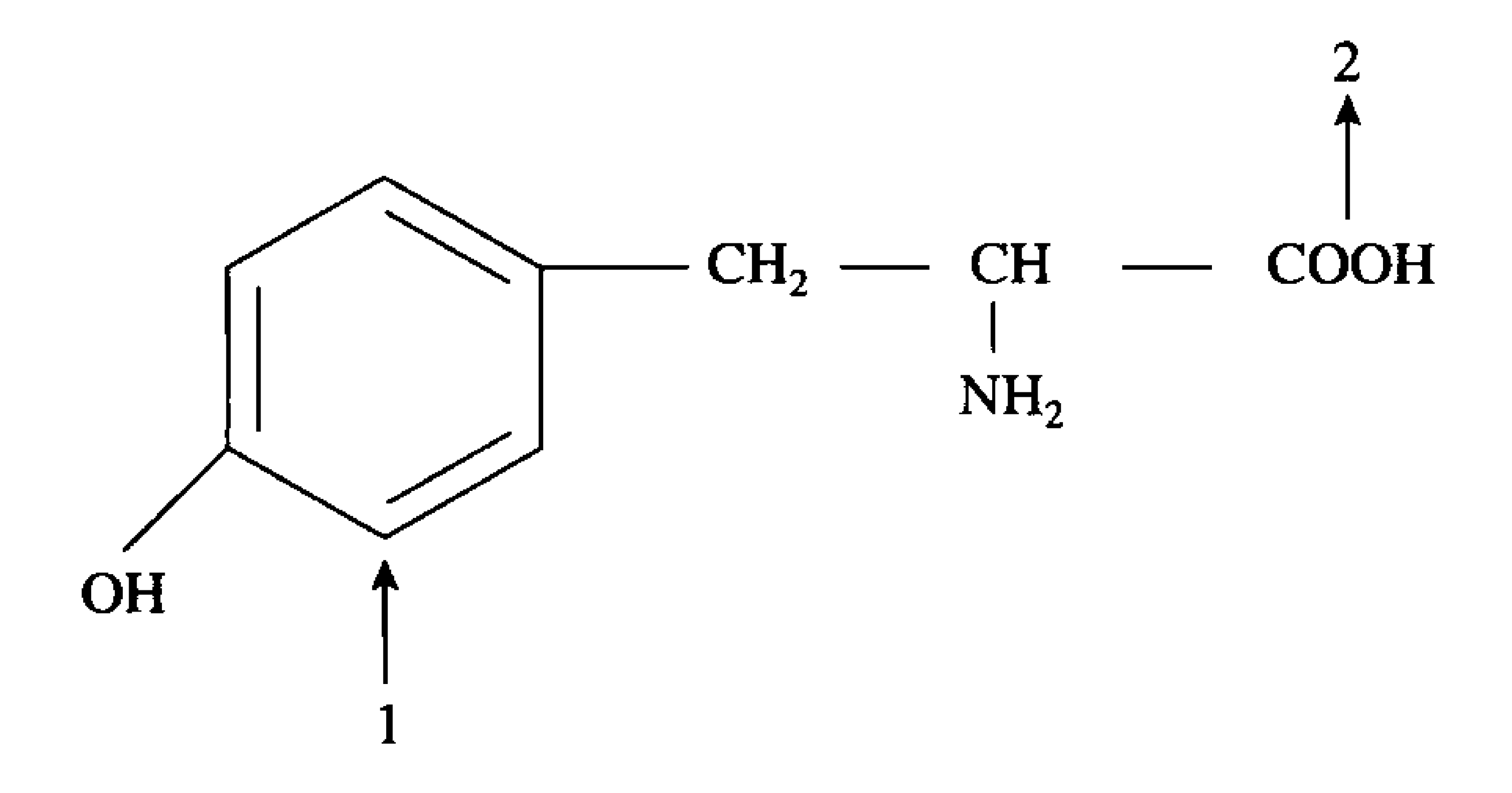


图 6-3　酪氨酸向多巴胺的转变仅需要两步，但需要一个中间分子——左旋多巴。酶促反应的第一步需要在箭头 1 的位置给酪氨酸加上一个羟基分子（+OH）。第二步反应是羧基从箭头 2 所指的位置降解掉。当给予帕金森病人这两种分子时，左旋多巴能很容易进入脑，而多巴胺却不能进入脑，因此，可以用左旋多巴来治疗帕金森病人。

左旋多巴并不能治疗帕金森病，但在很多病人的实质性阶段，它的确能大大缓解症状。它并不是对所有的帕金森病人都有效，一些病人在服用之后还会产生副作用。另一种更具风险和实验性的治疗方法是，在脑中植入多巴胺分泌细胞，在第五章我已经作了简单的描述，在那一章，我指出，这种方法到目前为止成功率较低。

产生帕金森病症状会发生多大程度的神经退变呢？目前这个问题已经得到了很有信服力的证据。研究结果显示，多巴胺能神经元自身必须丢失 50%，基底神经节中多巴胺含量必须减少 75%—80%，才能出现经典的帕金森病症状。因此，必须有大量的神经退变才能使帕金森病症状表现明显。

尽管有人揭示，像阿尔茨海默病和亨廷顿氏病一样，帕金森病也可能是由毒性蛋白的聚集引起的，但其病因尚不完全清楚。在帕金森病早期，多巴胺能神经元中发现了一种胞浆包涵体，称为路易斯小体。一种称为 α-突触核（α-synuclein）的蛋白是路易斯小体中的主要成分。尽管 α-突触核可能在突触功能、突触可塑性中起一定作用，而且它可能参与多巴胺能突触处多巴胺的释放，但其功能现在尚不清楚。就像 β-淀粉样蛋白一样，α-突触核也是黏稠的，也和 α-突触核及其他蛋白相互结合。

与阿尔茨海默病一样，已有证据显示，帕金森病中也有一些基因可能具有遗传倾向，包括编码 α-突触核的基因。α-突触核的两种突变体与帕金森病的稀有类型有关，这些突变基因就像正常的 α-突触核基因一样，通过转基因技术已经能够在果蝇、黄果蝇中表达。有趣的是，所有这三种基因都能在果蝇中表达，引起类似帕金森病的症状，同时在果蝇中引起多巴胺能神经元中出现路易斯小体，并引起迟发性运动功能障碍。然而，这三种表达的蛋白所产生的效应差别很少，这说明正常的 α-突触核和突变型蛋白都具有类似的毒性。这和帕金森病人中绝大多数路易斯小体是由正常的 α-突触核分子组成的研究结论相一致。

一些关键问题仍然没有解决，α-突触核为什么会聚集？它为什么特异性地在多巴胺能神经元中聚集？它是如何杀死多巴胺能神经元的？帕金森病的诱因是什么呢？在帕金森的一些病例中，有一些很明确的遗传倾向性基因，但对绝大多数帕金森病人并不能通过这种方式加以解释。

环境与神经退行性疾病

到目前为止，讨论的重点已集中在遗传倾向性基因在引起年龄相关神经退

行性疾病中的作用。这些疾病中很多情况并不能与遗传因素连在一起，所以，人们相信环境因素肯定是一个倾向性因素。仅有 50% 的阿尔茨海默病与那五种倾向性基因中的一种有关，另外 50% 是不--样的。帕金森病的遗传关联性更弱。

显然，脑损伤或者脑创伤能导致脑细胞大量丢失，有脑损伤或脑外伤的人会产生阿尔茨海默病样症状。易产生脑损伤的人会发展成这种症状，如职业拳击手，这种情况被称为拳击手痴呆症（punch-drunk）。持续高烧也能引起大量的神经元死亡，使人们处于一种阿尔茨海默病样的状态。这种脑细胞的死亡可能不是很明显，即使在整个脑中也是这样，但是出于一些未知的因素，脑细胞的死亡总是具有区域特异性的。前重量级拳击手 Muhammad Ali 可能就是这样的一个例子。据说他患有帕金森病。他有严重的震颤，走路缓慢，行动困难，而且面无表情。这很可能是与他在拳击生涯中脑受到撞击有关。

在一些情况下，也可能是由于毒素和毒性物质导致了该病的发生。加利福尼亚的毒贩合成海洛因时因反应不完全，在得到的副产物中发现了一种被称为 MPTP 的化学物质，导致一些年轻的吸毒者在吸食这些海洛因后发生惨剧。MPTP 会降解成一种神经毒素——MPP^+，它能够选择性地破坏多巴胺能神经元。这些不幸吸食这种海洛因的人，在吸食几天之后就出现类似重度帕金森病的病变。其他一些毒素也显示出能诱发类似帕金森病的病变。所以，人工合成物质和天然毒性物质都有可能是该病的致因。

帕金森病也与 1917 年的流行性大感冒有关。经历过那场流行性大感冒而幸存下来的一些人随后患上重度帕金森病，其直接原因可能是受到一种病毒的侵袭。这些患者是接受著名神经学家 Oliver Sacks 的左旋多巴治疗的首批患者。Sacks 随后将这一经历写成一本书，书名为《觉醒》（*Awakenings*），这本书被改编成一部上座率很高的电影。

最后，人们提出了这样一个问题，即压力过大是否能够诱发神经退行性疾病。当动物或人处于应激状态时，其中发生的一个事件就是，肾上腺糖皮质激素的释放量增加。在短时间内，糖皮质激素对应激状态下的动物是有益的。在另一些情况下，糖皮质激素能够促进蛋白降解成葡萄糖，帮助形成可用的脂肪，增加血流量。然而应激时间过长和糖皮质激素的释放延长会产生损伤效应，包括血压升高，使胃溃疡面积增大，抑制免疫系统。

在此特别有趣的是，动物长期应激也能引起脑损伤，特别是海马区域的损伤。在第五章，我曾提到了糖皮质激素能减少海马中新神经元的形成，这说明了过长应激的一些效应。而且，在过长应激时海马的体积也减小了。有研究显

示，应激大鼠的海马 CA1 区细胞有丢失。

关于应激和人类老化的脑的情况现在还不清楚。但是，有些关于老年人的研究揭示，应激激素与记忆任务的困难有关系。有一项研究对 11 位 60 多岁或 70 多岁的健康受试者进行随访记录，持续四年。这些人中，有 6 人的皮质醇水平升高，皮质醇是应激时肾上腺释放的一种主要的糖皮质激素；另外 5 人皮质醇的水平较稳定或有所降低。皮质醇水平升高的这 6 个人，在这 4 年间完成一些特定的记忆任务时存在困难，比如走迷宫与回忆一些单词。那些皮质醇保持低水平或者有些降低的人，在进行这些测试时并没有困难。后续的功能性核磁共振成像（fMRI）研究显示，皮质醇水平较高的受试者海马萎缩了大约 14%。

色素性视网膜炎：一种神经退行性疾病模型

随着年龄的增长，人们不仅仅丧失了认知功能，还丧失了视觉、听觉和其他感官功能。他们渐渐地开始远离其他人和环境。一种非常严重的情况是，与年龄相关的黄斑退行性病变（AMD）会剥夺老年人的中枢视觉功能。这个斑点是视网膜上的特殊区域，在那儿有最高密度的光感受器，为我们提供高分辨率成像服务。为了看清我们要考察的东西，我们需要与视网膜上的这块小区域拉近距离。在人的整个视网膜上一共有 600 万锥体细胞和大约 9 500 万的杆状细胞，而在这个小凹内仅有 35 000 个光感受器。如果就像在与年龄相关的黄斑退行性病变中发生的一样，该中心凹处的光感受器丢失的话，也就失去高分辨率成像，这对患者是灾难性的打击，他们将不能读书，不能看电视，不能做任何拥有正常视力的人很容易就能做到的事情。

关于与年龄相关的黄斑退行性病变我们知道的很少，我们不清楚其致因或诱因。已知的唯一的环境因素是吸烟。吸烟者患与年龄相关的黄斑退行性病变的危险性升高。一些罕见的类型具有遗传性，这些易感者可能在年轻的时候就会患与年龄相关的黄斑退行性病变。一种称为 Malattia Leventinese 的黄斑退行性病变，会编码一种未知功能的分泌蛋白的基因，从而导致其发生突变，这种突变能够导致该蛋白进行错误折叠，进而引起其分泌异常，在胞内和胞外聚集。

这种黄斑退行性病变，具有其他神经退行性疾病如亨廷顿氏症、阿尔茨海默病和帕金森病等特征。胞内或胞外蛋白过度聚集是一个很确定的特征。然而，大多数与年龄相关的黄斑退行性病变患者遗传相关性比较弱。现在还没有该疾病的动物模型，因为几乎没有动物的中央凹和人类一样（在视网膜上，人眼视敏度最好的地方被称为中央凹）。较高等的灵长类、鸟类、爬行类和鱼

类确实有中央凹，但这些动物的中央凹有一些不同。因此，现在能够给绝大多数与年龄相关的黄斑退行性病变患者提供的帮助还很少，该疾病严重影响患者的生活质量。而且，人老的时候会耳聋，这也把他们与身边的人隔离了。

一种称为色素性视网膜炎（RP）的遗传性视网膜变性，并不是老年性的疾病。实际上，该病的绝大多数病例都从20岁左右开始发病，在50多岁、60多岁或者更老的时候完全失明。这是一种罕见的疾病，全球一共有4 000例患者。它虽然是一种杆状细胞光感受器疾病，但是锥体光感受器最后也会受到影响。不同的是，与年龄相关的黄斑退行性病变是中枢视觉的丧失，而色素性视网膜炎则始于视网膜的周边区域，逐渐限制视野。中央凹是最后受到限制的地方，但是最终它也会发生退变，引起患者完全失明。目前科学家已经对该病进行了40年的深入研究，在其病因方面取得了很多进展。而且，这些进展已被用于该病的治疗，至少运用于治疗该病的许多动物模型。可能会患有类似色素性视网膜炎的动物有小鼠、大鼠、狗和猫等。

色素性视网膜炎和很多神经退行性疾病一样，过去也被认为是在一定时期内由单一因素导致的单一性疾病。我们现在意识到这是一种非常错误的观点。第一个证据就是，从遗传学研究来看，色素性视网膜炎代表了一些不同疾病。起初，对色素性视网膜炎患者及其家人的详细研究分析显示，50%的色素性视网膜炎患者与遗传因素有关，但基因不同。有时，这种疾病是一种常染色体显性遗传疾病，这意味着色素性视网膜炎患者子女患该病的概率是50%；有时，它是一种隐性遗传，如果双方父母都有突变基因的话，他们子女中有四分之一将遗传该基因。

也有一些病例显示，该病的遗传性与性别有关。突变基因位于X染色体上，但是女性有两条X染色体而男性只有一条。所以，对于男性，当单条X染色体上的基因出现缺陷时就会患有该病；对于女性，只有当两条X染色体上的基因均存在缺陷时才会患病。因此，在这些家族中，男性遗传该病的几率比女性大很多。还有一些更加罕见的色素性视网膜炎，在此我们不予关注。可以确定地说，遗传变异的几率是很大的，但是还会有更多的变异发生。

有50%的色素性视网膜炎病例与基因相关，大约40%显示为常染色体显性遗传。波士顿麻省总医院眼耳科的Thaddeus Dryja、Eliot Berson及其同事在20世纪90年代初首次发现了这些病例，在这些病例中存在特异性遗传缺陷。他们发现，在色素性视网膜炎的一个家族中，编码视紫红质（这种蛋白在和维生素A结合时，增强了光敏感性，进而产生视觉）基因中发生单个氨基酸突变是患有色素性视网膜炎家族的罪魁祸首。这一发现打开了该病基因突变研

究的闸门，在十年中，已经在光感受器细胞中发现了大量的对视觉形成具有重要作用的视紫红质基因突变以及其他一些基因的突变。

就如本书中所述，在35种与诱发色素性视网膜炎相关的基因中，已经发现了100多种不同的突变。仅在视紫红质中，就已经鉴定出70多种诱发色素性视网膜炎的突变。因此，色素性视网膜炎不是一种单一疾病，而是100多种疾病，而这仅能解释60%的色素性视网膜炎患者。从这里得出的经验就是，像很多神经退行性疾病一样，色素性视网膜炎具有多种类型。如果要进行治疗的话，对其进行细致分类是很关键的。色素性视网膜炎在这方面可以起引导作用。

如图6-4所示，视紫红质蛋白是由348个氨基酸组成的一条链所构成，每个链用圆圈标示。氨基酸链七次跨膜。用黑色标记的氨基酸发生改变时就会引起色素性视网膜炎。

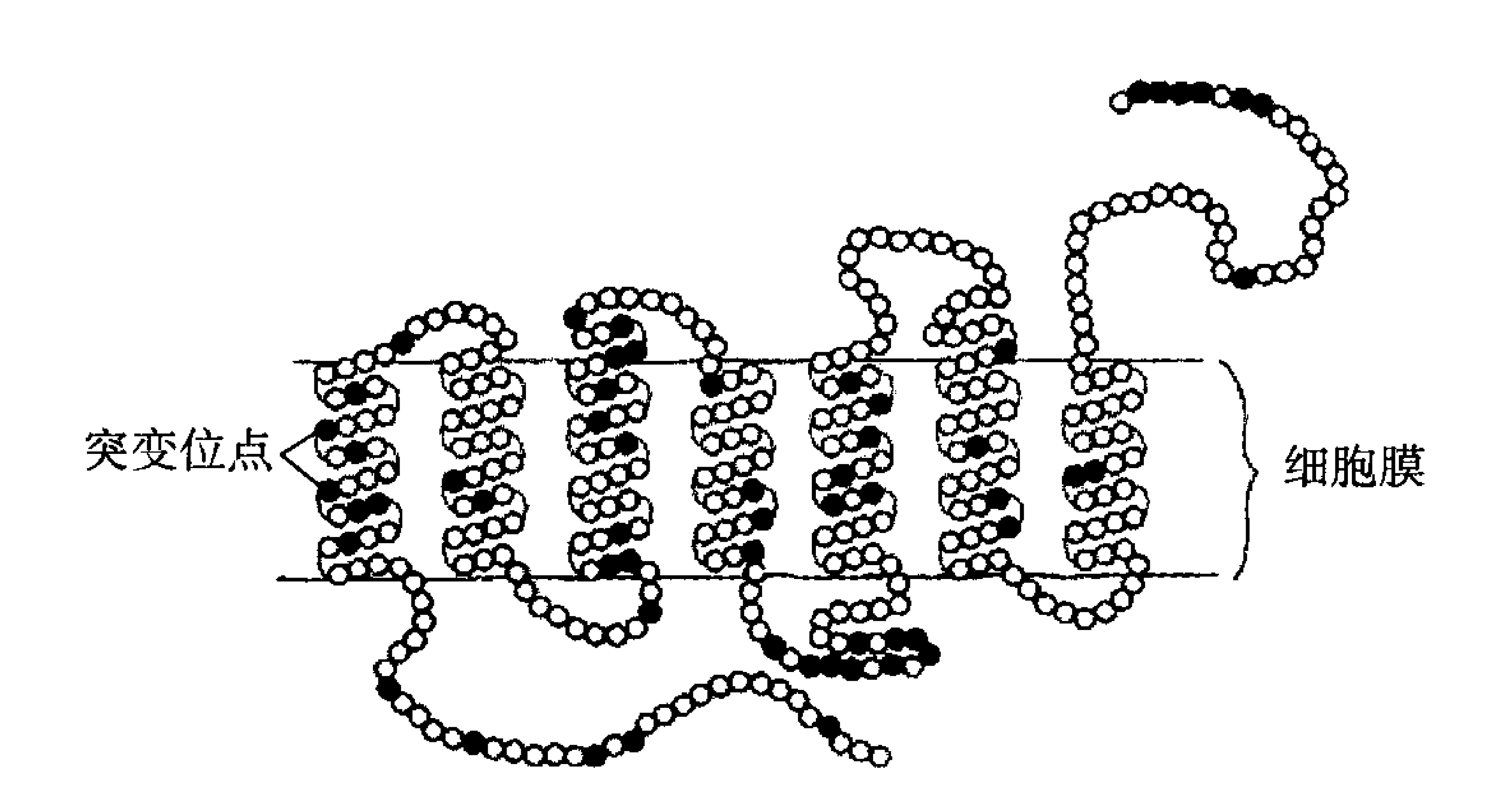


图6-4　视紫红质分子简图。引起色素性视网膜炎的基因突变后改变的氨基酸用黑色圆圈标出。

视紫红质分子上有70多种突变能够引起色素性视网膜炎。一些突变引起该蛋白的错误折叠，一些突变能够改变视紫红质分子被光激发的方式。尽管存在相同突变的人具有很大的差异，但是在该病发生和发展的不同时期，不同的突变能导致不同的疾病。这种变异性或外显率还不是很清楚，如在前一章讨论的一样，基因和环境因素都参与了一些过程。

在了解一些色素性视网膜炎常染色体的显性遗传基础之后，研究人员将目光转向其治疗领域，而且把焦点集中在两个方面：基因和药物治疗。

在患有一种罕见类型的色素性视网膜炎的狗模型上，基因治疗已经取得了惊人可喜的成功。这些狗存在着一种基因缺陷，这种基因可以是一种蛋白，这

种蛋白在维生素 A 由其正确形式转化为光敏性视紫红质过程中是必需的。将一个序列正确的基因注入一种病毒中，然后将该病毒注入眼中，具体是注入光感受器和它后面的色素上皮细胞之间的视网膜下间隙。在这种情况下，缺陷性蛋白存在于色素上皮细胞中，这点对讨论并不重要，因为缺陷性蛋白也可以位于光感受器上。注入了正确基因的病毒感染色素上皮细胞，然后该细胞就开始合成正常的蛋白。这时候它们拥有了正确的基因，所以狗的康复非常明显。当然，这些都需要精确地了解发生突变的基因、能够感染缺陷细胞的病毒以及一点儿运气。

第二种方法是通过药物或化合物治疗，一些种类的化合物已经经过了实验。在给予生长因子如在第二章开始时描述的神经营养因子之后，患有某些类型色素性视网膜炎的动物有了明显的改善。在发育中的脑中，这些分子对神经元的存活和生长非常重要，它们似乎可以帮助缺陷细胞存活下来，或者至少是能减慢遗传性缺陷细胞的变性与恶化。但是并不是所用类型的色素性视网膜炎都对生长因子有反应，而且将生长因子注入眼睛中也是个问题，因为这些生长因子是蛋白质，必须直接注入眼中。拥有多种类型色素性视网膜炎的动物模型对该研究是很重要的，现在，我们应用转基因技术已经可能制备一些其他类型的小鼠模型了，这为测试药物对导致该病的多种基因突变的疗效提供了机会。

对色素性视网膜炎有效的另一种物质是维生素 A。对各种类型的色素性视网膜炎患者所进行初步研究揭示，虽然维生素 A 的治疗作用比较小，但的确能起到治疗作用。但是，这种作用那么微弱，以至于很多内科医生都觉得并不是特别有用。各种类型的色素性视网膜炎的动物模型已经建成，而且在人类色素性视网膜炎患者身上发现的特异性基因缺陷在动物模型身上也能够诱导出来。这些发现揭示，维生素 A 对有些类型的色素性视网膜炎具有显著的改善作用，但对其他类型则一点作用也没有。

从这里可知，在寻求一种疾病的治疗方法时，了解要治疗的疾病的具体类型是非常重要的。一些治疗方法对该病的一种或几种类型可能非常有效，但对其他很多或大多数类型都无效。因此，在患有多种类型的疾病人群中测试一种治疗方法时，其治疗作用可能会被无效应者所掩盖。因此，区分神经退行性疾病不同类型的详细特征是很关键的，但对很多年龄相关的神经退行性疾病，如与年龄相关的黄斑退行性病变、阿尔茨海默病，甚至是帕金森病，这种分类才刚刚开始。

结论与思考

有关发育中的脑的神经生物学研究，为我们获知胚胎脑最初的形成方式提供了大量的信息。乍看之下，我们可能会得出这样的结论，即早期脑发育严格取决于先天情况，即内在的基因指令，第一章中的论述似乎也支持这样一个观点。但是，环境和后天培养同样在早期脑发育中发挥着作用，认识到这一点非常重要。我在这里以及有关脑发育的讨论中广泛地使用了“环境”这个术语。基本上，我指的是非基因因素，环境只是其中一项，虽然它可能是最主要的一个因素。如同我在第五章中所探讨的那样，机缘巧合，发育过程中的确也会发生一些随机的发育变化，这些变化会从某种程度上影响脑的发育。在大多数情况下，不会产生什么差别，或者只会产生很小的差别。但是在某些情况下，它的确会造成很大的差别，只是我们现在不知道而已。我们能够很容易地记录那些干扰早期脑发育的环境因素，有些因素的影响是非常严重的。

环境在早期脑发育中发挥着非常重要的作用。一个明显的例子是胎儿酒精中毒综合征（FAS）。酗酒的母亲生育的孩子表现出诸多脑发育紊乱症状，包括皮层细胞的错位、脑中部分细胞的异常聚集、皮层缺乏折叠以及脑体积显著减小。严重受损的儿童智力发育非常迟缓，而受损程度较轻的儿童则表现出学习能力低下、智商分数较低以及行为问题，包括多动症。那么多大的酒精饮用量就会导致这种问题呢？目前还没有确切的答案，但是大量饮酒，特别是在妊娠早期，似乎会造成最严重的胎儿酒精中毒综合征。在斑马鱼胚胎周围的水中加入数滴伏特加后，可观察到其脑发育显著畸形。

除了酗酒会导致重度胎儿酒精中毒综合征，其他因素如母亲的营养状况以及吸毒、吸烟等也会加重胎儿酒精中毒综合征。因此，各种环境因素都可能影响脑的早期发育，包括母亲的健康状况、饮食以及焦虑或承受压力的水平。支持这一观点的证据包括，在各种社会形态下，社会经济地位是健康状况、长寿

以及无精神疾病的最佳预报器。这一领域的研究并不多，但是在考虑脑早期发育过程中先天因素以及后天培养的相对作用时，需要牢记这一点。

环境对胎儿的影响可能要比上述例子中提到的因素弱一些。已被人们认同的观点是，同卵双胞胎之间存在差异的可能原因是由于胎儿所接触的子宫内的环境不同。由于胎儿的血流供应可能会不同，或者在某个特定的时间胎儿在子宫内的位置也会产生差异，不同胎儿接受的营养可能会略有不同。婴儿在出生时会偏好其母亲所说的语言（在第三章中讨论过），这一观察说明，甚至子宫内的感觉输入都可能会从某种程度上影响脑的发育。问题是，这种微小的因素会造成什么影响呢？我们根本不知道答案。当然，每位孕妇都希望了解如何使她孕育的婴儿的健康状况以及未来的幸福达到最佳状况，但是，我们无法给出答案。我们只能告诉孕妇们不应该去做什么，这是目前神经生物学所能告诉我们的事实。

我们必须承认，对于健康母亲而言，其胎儿在构建脑发育框架的过程中先天因素即内源性基因指令最为重要，虽然框架也许并不是描述脑早期发育的最佳词语或准确概念。的确，证据表明，脑基本是在这些内在基因指令的指导下进行发育，甚至是过度发育。内在机制能够形成成熟的神经元环路，而且在新生儿还没有环境经验的脑中，神经元能够产生显著的类似于成人的应答。第二章中描述的视觉系统结果也很好地说明了这个问题。

但这并不意味着内源性指令可将一切精确地连接起来。环路的修正显然需要经验的参与，而且脑在其早期发育阶段特别容易进行修改、调节、修正，或者您也可以用别的词汇来描述这种变化。这种早期阶段的特殊的可塑性是脑发育的关键期或者敏感期。

我们对于脑成熟过程的了解（第二章）也许会让人感到吃惊，而且这一领域中的神经生物学证据也许会影响教育者和其他人。脑在成熟期间的塑造存在着广泛的修剪和精细化过程。幼小的脑比成人脑具有更多的神经元、更多的分枝类型和突触，而且环境与先天条件在这种修正和修剪过程中发挥了关键的作用。例如，在鸟类的声音学习或印刻关键期结束时，适合的核团中主要神经元上的突触棘突的密度下降至关键期时的一半（第三章中讨论了这种变化）。因此，在关键期结束后，这些神经元中潜在突触输入的数量会明显减少。

与预期的结论不同，脑最初具有很大的内源性能力和潜质，但在脑成熟过程中会丧失一些能力——这里用“用进废退”这句谚语来描述很贴切。那么，接下来的工作就是研究如何尽可能减少脑能力的丧失。这里，语言习得就是一个范例（在第三章中讨论过）。幼小的婴儿能够区分并发出任何语言的语音，

但是它们会在最初的几年里丧失这种能力。儿童们在年幼时很容易学习语言，但是到青春期时，想学习一种新的语言实际上会变得更加困难。那么，我们是否应该让青少年在年幼时就接触许多不同语言的语音，是否应该比现时更早一点地开展语言指导？我们不知道答案，但是这个问题值得思索。

语言习得的一般原则也适用于其他能力，比如学习投球、弹奏乐器或者操作电脑。从我们目前所知道的情况来看，应该鼓励青少年在小时候开发技能。在这里，我举一个观察到的例子来进行说明，在 12 岁之前学习演奏乐器的弦乐手要比稍后才开始学习演奏的音乐家的左手手指弹奏的皮层代表区更大。关键在于幼儿的脑要比成人的脑的可塑性更强，而且更容易更改，因此，也许我们应该利用这一特性。

一个非常重要的问题是其极限有多大。利用脑早期能力的经验能达到怎样的程度，或者进一步说，脑的能力是否能够超越其最初水平？丰富环境下的大鼠实验说明，可以在年幼的动物中诱导新突起的生成以及新突触的形成，正如我们在第二章中已经讨论过的那样，幸运的是，在每个人的一生中都会发生，而不局限于幼小的脑。将动物饲养在丰富环境中，可诱导新的脑环路的形成，但是这是在对大量先天存在的神经环路进行修剪和精细化的基础上形成的。在第三章中描述的猫头鹰实验说明，动物早年（关键期或敏感期）所形成的新突触和环路可能会留存至成年阶段，即使在很长一段时间内没有得到使用，甚至已经完全沉默。

神经生物学告诉我们，在脑的建构过程中，遗传指令显然是最为关键的，虽然环境也能发挥一些作用，但是环境因素在脑成熟过程中发挥的作用具有遗传上的局限性。这并不意味着在脑成熟过程中环境因素可能会超越脑的内在能力。我们之所以千差万别是由于我们在遗传上就是不同的。20 世纪 20 年代的行为学家 John Watson 认为，他能够通过施加环境影响让任何健康的婴儿成为“医生、律师、艺术家、大商人，甚至乞丐和小偷”。时至今日，他的观点已不为任何一名严肃的科学家所认同。我们每个人都具有不同的能力和天赋，显然这很大程度上反映了我们的基因构成。但即使是在基因构成中，也存在着可改变的空间，甚至是一些修饰，这样经验与环境因素才得以发挥作用。当然，目前还有一些存在很大争议的地方，这并不是因为当今大多数人不同意“我们是先天和后天交互作用的产物”这种观点，而是由于我们不清楚先天与后天在最终产物中的贡献比例。而这也正是最大的症结所在，虽然我们一直都在尝试对行为或能力进行基因或环境水平的定量分析（这一问题的讨论参考第五章）。

除了说明先天因素和后天因素参与其中之外，神经生物学对于这一议题并没有太多的贡献。但是需要再次指出的是，我们对于脑发育的神经生物学方面的知识应该能够指导我们养育自己的子女。

基因与行为

我们已经知道了一些导致特异性神经疾病的单个基因会显著改变行为的例子，亨廷顿氏病就是其中一个（已在第五章中讨论过）。这是一种显性遗传紊乱，遗传了这一基因的单个缺陷复本就足以使人患病。我们现在已经了解了亨廷顿氏病中缺陷基因的特性，但在这种疾病的患者中观察到的发病和疾病进程存在着差异，这种先前无法解释的差异似乎主要与基因的缺陷程度相关。即缺陷基因具有过多数目的 CAG 重复片段。重复片段的数量越多，则该疾病的发病越早，进程越快。

长期以来，人们认为，单个基因对于单个机体能够产生不同的表型效应，而这通常称为基因外显率。基因外显率通常归因于环境或后天对基因表达的影响，而且这在许多案例中是真实存在的。在亨廷顿氏病中，缺陷基因本身的差异可以在很大程度上解释基因的外显率。同时也可通过个体中正常基因的差异对所谓的多态性进行解释。基因中的这些改变可以产生发挥正常功能的蛋白，但是会改变组织或机体对特定环境条件的应答。我下面举一个很有趣的例子来进行说明。啮齿类动物，特别是那些患有白化病的啮齿类动物，其光受体细胞对光损伤异常敏感。如果持续给予普通室光照射数天，动物的光受体细胞就会发生退化。数年前研究者发现了一个惊人的现象，即一个品系的白化病小鼠对光损伤具有高度抗性。与大多数其他品系的小鼠相比，这种品系小鼠需要更长时间的光照射才会发生光受体损伤。将这种品系小鼠的光受体反应与其他品系小鼠进行比较，未发现显著差异；它们似乎都在正常界限中发挥功能。这一差异仅会在持续光照压力下才会出现。

目前已经清楚了这种品系的小鼠与其他品系之间的基因差异。这是由于蛋白质中的单个氨基酸发生了变化，这种蛋白质是形成视紫红质中以正确形式结合的维生素 A 的衍生物过程中所需的（在第六章中讨论）。在抗性品系小鼠中，视紫红质所需要的正确形式的维生素 A 的衍生物合成速度并不快；因此，正常情况下，在光诱导发生分解后，与光敏感品系相比，在光抗性品系动物中视紫红质不能快速地重新形成。

这种变化可能对动物的视觉性能没有什么影响。的确，抗性动物可以产生

的视紫红质与光敏感动物一样多，而且它们的光感受器在检测微弱光刺激方面与其他小鼠品系效率相当；对于光损伤抗性小鼠而言，可能到达这一效能水平所需的时间更长一些。但是仅在持续光照的条件下，光抗性与光敏感品系的视网膜的反应非常不同，这是由于蛋白质上的一个很小的单个氨基酸的差异造成的。

这里的关键问题是，特殊环境条件下差异很大的表型可能是由于并不显著的基因差异造成的。而这种基因及其产物，以及环境之间的关系很复杂，不容易梳理清楚。

一些神经疾病，例如阿尔茨海默病，以及认知疾病，例如精神分裂症，与基因相关，这一点并不令人吃惊。确实，这也许是必然的，但是遗传联系的本质则是关键问题。我们谈到此类疾病的易感基因，但是其在许多案例中的精确影响却很难界定。在阿尔茨海默病中，易感基因似乎都与β-淀粉样蛋白的合成或分解相关。这是一种在患者脑中聚集的蛋白，它会加速疾病进程（我们在第六章中讨论过）。这很重要，如果我们推测可能存在着让人们不易患上某种疾病的基因，这样就能够解释 Marians 阿姨这个例子。她已经 102 岁了，仍然拥有完好的认知能力。先前叙述的例子中，一种使光感受器对持续光照诱导的分解具有抗性的蛋白多态性被认为是一种类似易感基因的产物，它能够对抗环境中的应激物，抑制神经元的退化。

更难回答的一个问题是基因与认知行为之间的关系。我在第五章中提到，虽然有学者认为单个基因控制着某些认知行为，甚至会使人倾向于某种特殊的复杂行为，但是这些观点却难以令人信服。几乎可以肯定的是，的确存在着一些认知行为的倾向基因，但是，这些都尚未有定论，而且事实上，在所有情况下，多种基因会参与任何认知行为——包括正向和反向的推动作用。那么，很自然，就其涉及的复杂认知行为而言，行为遗传学领域的研究还不够清晰。有些人认为我们无法将复杂的行为以一种有意义的方式与遗传学联系起来，这是因为这种关系非常复杂，而且环境在其中发挥着很大的作用。

最近在《科学》杂志上发表的一篇由国家卫生研究院（National Institutes of Health）的行为遗传学家 Dean Hamer 撰写的题为“重新思考行为遗传学”的文章，主要反映了这一领域的研究所遇到的挫折。他在文章末尾写道：

毫无疑问，人类行为以及产生这些行为的脑环路是数百种至数千种基因参与的精细网络的产物，这些基因与多种发育和环境事件一同作用。这一领域的进展有待于可同时检测多种不同基因活性的技术的发展，比如微阵列分析。只有这样，遗传研究人员方可实现上世纪经典行为遗传研究所期望的愿景。

但是，在完全忽略“人类行为遗传学研究是不相关的”这个观点之前，以下研究可能会有帮助：Thomas Bouchard 发现分开抚养的同卵双胞胎表现出显著的相似性。Bouchard 研究的第一对同卵双胞胎是在出生后 5 周便分开的男孩，他们分别被俄亥俄州两个相距 80 英里的不同家庭抚养。当 39 年后两个人相聚时，研究者发现他们之间存在着非常显著的相似性。他们都是 6 英尺高，而且都是 180 磅重；但是更令人惊奇的是，他们在行为特点上有着惊人的相似性。他们的步态一致，而且有着许多共同的行为方式，包括捡起小刀的方式以及咬指甲的样子。他们对事物的喜好也很相似——他们都喜欢普通型汽车赛，都不喜欢棒球。他们居住的房子在设计和大小上也相似，都拥有一个精致的作坊，他们在这里制作类似的木制物件。就这对双胞胎兄弟而言，想找出他们行为和个性上的差异要比发现其相似性困难许多。

因为这对双胞胎兄弟在同一个州里长大，且相距不到 100 英里，因此这种距离上的相近也许至少能解释他们的一些显著的相似性。Bouchard 和他的同事研究的案例中还有这样一对双胞胎兄弟，他们在出生后数月便分开，在非常不同的环境下成长。一个在特立尼达，另一个在德国。他们在 21 岁时第一次见面，之后联系非常少，直至在 20 世纪 80 年代早期在明尼阿波利斯市再次相聚，那时他们都将近 50 岁。然而，他们之间的一些相似性仍令人吃惊。他们的步态类似；他们都有着不寻常的相同的习惯，例如手腕上都佩戴着橡胶腕带，阅读杂志时都是从后往前翻看。当然他们还是有差异的，但是其行为方式以及性格上的相似性确实令人吃惊。此外，研究者发现一些同卵双胞胎姐妹，虽然在分开的环境下长大，但是其行为特点很相似，包括喜欢傻笑，还有一对双胞胎在到达明尼阿波利斯市时，手指上都佩戴了 7 枚戒指。

那么我们从这些惊人的相似性中可以得出什么结论呢？目前还无法得出肯定的结论。其他的研究者描述了在不同社会阶层的家庭中长大的同卵双胞胎的行为特点差异很大，但是我认为不应该把上面提到的例子作为小概率事件而忽略。他们可能是基于遗传的，但是究竟是以怎样的方式进行的呢？试想一下，如果这种细微的人格特征更多地反映了环境的作用而不是遗传的作用，如果这种特别复杂的遗传作用不可能产生如此显著的相似性。

未来如何？

在过去的 20 年内，我们取得的主要认识是，发现了成人脑要比先前认为的具有更大的可塑性（我们在第四章中讨论过）。人们一直都认为，我们在一

生中都能够进行学习和记忆事物，但是，就成人脑的可塑性而言，这被认为是一个例外现象，而不是普遍的规则。今天，这个观点已经有所改变，这并不是我们认为成人的脑与发展中的青少年的脑具有同样的可塑性，而是认为成人脑也可能获得原先认为不可能获得的能力。

这一新认识已经鼓舞研究者探寻让成人脑习得那些通常仅为发育中的脑负责的技能。卡耐基梅隆大学的 Jay McClelland 和同事训练日本成年人区分他们不容易区分的“r”和“l”的语音（参考第三章）。McClelland 和同事报告了他们所取得的成功，虽然仅在几名受试者中取得了成功。他们首先让受试者接触一些夸张的甚至有些扭曲的语音，这些语音通常不存在。当受试者开始区分这些语音时，再让他们接触较为正常但较难区分的语音。虽然开始时受试者区分语音的概率仅稍高于随机概率（即 50%—60%），但是在训练了 480 次后，受试者进行正确辨别的概率提高到 80%—100%。显然，这项初步研究仍需要扩大与重复性的研究，但是却很有希望，也许能找到其他更有效的方法来达到这些结果。

另一种方法是研究那些在成人时能够非常有效地学习第二语言的少数人群，这种人不到人口数量的 5%。他们的脑与一般人存在着怎样的差异，他们是如何学习一种新语言的？我们是否能通过研究这一人群来获得一些启迪？目前尚未得到确切的答案。

第三种方法是通过动物开展这种研究。最近斯坦福大学的 Knudsen 和同事建议，给成年猫头鹰佩戴那种能够改变动物视野的棱镜可能产生一些代偿现象，而这种代偿现象被认为在这种可塑性的关键期过去之后是不可能发生的（有关 Knudsen 的猫头鹰实验已在第三章中讨论过）。这里的关键问题是，每次仅将其视野进行少量的改变。采用这样一种训练模式后，成年猫头鹰也会表现出某种代偿。其代偿程度与猫头鹰幼鸟相比显得非常有限，但是这种诱导产生的可塑性却无可争议、非常有趣。

在成年小鼠的视觉皮层中也观察到了某种视觉优势的可塑性现象。小鼠与猫、猴子和人类不同，它们的视野仅为双眼视野重叠的那一小部分区域，这是因为它们的眼睛位于头部的侧面，而不是前方。在其视野重叠的区域，虽然也同样可检测到同侧眼睛的微弱输入，但对侧眼睛至皮层神经元的输入占优势。通过将其眼皮缝合遮蔽优势眼，并延长其视觉剥夺时间，会发现同侧眼睛至皮层神经元的输入增强。有趣的是，这种皮层可塑性依赖于 N-甲基-D-天冬氨酸受体的存在；在去除了 N-甲基-D-天冬氨酸受体基因的小鼠中未观察到视觉优势可塑性。如我们在第四章中已经讨论的那样，这种谷氨酸受体不仅对于

记忆和学习中的长时程增强的产生至关重要，同时对于其他形式的皮层可塑性也非常重要。

当然我们并不清楚可将成人脑训练至何种程度，但是这些新数据显然很令人鼓舞，并引发我们重新思考这一问题。我们也许不仅可以采用训练正常成人脑的方法，也可以采用那些受损脑的再训练方法。认为中风或其他严重神经疾病后的修复几乎不可能的，得出这种论断是否为时尚早？我在第五章中提到了演员 Christopher Reeve 经历的严重伤害，他在一次交通事故中发生脊柱粉碎性骨折。虽然人们通常认为这种损伤是永久性的，而且没有什么可以帮助他，但是对他所采用的一些新治疗方法却产生了令人惊奇的结果。迄今为止，这些报道主要出现在媒体上。如果这些报道得到确证后，对于这种严重的神经损伤，我们能做的也许会比先前所认为的更多。

同时，我们开始了解那些参与促进神经元细胞生存或抑制神经元细胞死亡，并促进轴突再生的神经生物学因素。随着这项工作的推进，我们可能会发现新的治疗神经损伤和疾病的治疗手段。

我曾在第六章中说过，在数年内，人类寿命的生物学极限以及平均寿命可能会达到高原期，至少在发达国家是这样的。根据人口统计学家的观点，在平均寿命上将出现的这个高原期，是因为我们已经可以应对大多数早年死亡的致因，特别是感染性疾病。再者，我们在减少其他主要死亡因素造成的早期死亡方面已经取得了众多进展，包括心血管疾病、糖尿病以及癌症。

我个人的观点是，我们的寿命主要由脑决定。脑中的大部分神经元都是不能更换的，而且脑的结构以及功能会随年龄增长而逐渐受损，这一点似乎是无可争议的，而且也是有限寿命的最终决定因素。正如我在第六章中提到的那样，我们也许能够移植人类甚至是动物的心脏、肾脏以及其他器官，而且人造器官也在研制中。但是，我想恐怕没有人会相信我们能够移植全脑或制造一个人工脑。事实上，即使这样做了，那么个体的独特性也被完全破坏了。再者，正如我在前面所提到的那样，假如有可能移植全脑，那么供体要比受体受益更多！

可以想象我们找到采用干细胞更换神经元的途径，或者是那些已经在某些脑区就已存在的干细胞，或者移植至脑中的干细胞，但是我认为这些可能性仍然很小，而且，即使能够实现，它们是否就能维持或替代全脑呢？当然，还需要思考的是，将人类的寿命延长至 150—200 岁或者更长，是我们希望做的吗(第六章讨论了这一问题)？

我并不是建议我们应该停止尝试那些治愈神经退行性疾病或寻找用干细胞

替代死亡或即将死亡的神经元的途径。这些研究的目的应该是改善神经退行性疾病患者后半生的生活质量，而不是延长其最大寿命。这两个目标也许是相关的，但并不是必需的，而前一个目标，即让我们在这个星球上享受最好的生活质量，才是我们应该争取和为之奋斗的。

在本书即将结束之时，我们应看到更为积极的一面。在此，我再次强调，神经生物学是一个在过去半个世纪中取得瞩目进展的领域。许多进展都是在细胞和分子水平上取得的。现在我们已经很好地了解了单个神经元发挥功能的方式，即它们接受、整合以及承载信号并将信息传递给其他细胞的方式。现在这一领域正转向系统水平的分析模式——神经元如何聚集发生相互作用来指导行为。这些研究为心理学提供了线索，并有望能有助于我们了解脑、行为以及本书中阐述的一些问题。

探索才刚刚起步，因此期待神经生物学为一些有争议的问题提供确切的答案，这似乎有些苛刻，比如脑发育中有关先天还是后天的争论，或人类行为中基因与环境的相对作用等问题。我已经反复强调过，当前神经生物学只能告诉我们这些。但是，我认为神经生物学已经告诉了我们可能解答哪些问题，甚至思考问题的模式。

再者，未来取得更多的进展的前景是光明的。现在我们可以采用研究人类脑的无创伤性技术手段——PET 扫描、fMRI、脑磁图描记术及其他类似技术。而且我们已经能够分析动物的脑单个突触水平的事件进程。将这两种手段结合起来将是很强大的，这为我们理解脑的运行方式、促进其发育以及保护脑提供了令人信服的愿景。

阅读材料

这些最近出版的图书涉及在本书中讨论过的各种话题，非研究型读者可以进行阅读，大多数图书都值得一读。

Blum, Deborah. *Love at Goon Park: Harry Harlow and the Science of Affection.* Cambridge, Mass.: Perseus Publishing, 2002.

Bruer, John T. *The Myth of the First Three Years: An Understanding of Early Brain Development and Lifelong Learning.* New York: The Free Press, 1999.

Dowling, John E. *Creating Mind: How the Brain Works.* New York: W. W. Norton & Company, 1998.

Eliot, Lise. *What's Going On in There: How the Brain and Mind Develop in the First Five Years of Life.* New York: Bantam Books, 1999.

Gopnik, A., Andres N. Meltzoff, and Patricia K. Kuhl. *The Scientist in the Crib: What Early Learning Tells Us About the Mind.* New York: William Morrow & Company, Inc., 1999.

Kolb, Bryan, and Ian Q. Whishaw. *An Introduction to Brain and Behavior.* New York: Worth Publishers, 2001.

McEwen, Bruce (with Elizabeth Norton Lasley). *The End of Stress as We Know It.* Washington, D. C.: Joseph Henry Press, 2002.

Pinker, Steven. *The Blank Slate: The Modern Denial of Human Nature.* New York: Viking Penguin, 2002.

Restak, Richard. *The Secret Life of the Brain.* Washington, D. C.: The Dana Press and Joseph Henry Press, 2001.

Ridley, Matt. *Nature Via Nurture: Genes, Experience, and What Makes Us Human.* New York: HarperCollins Publishers, Inc., 2003.

Sanes, Dan H., Thomas A. Reh, and William A. Harris. *Development of the Nervous System.* San Diego: Academic Press, 2000.

Wright, Lawrence. *Twins: And What They Tell Us About Who We Are.* New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997.

图表来源

1-2 After Cowan, W. M., *Sci. Am.*, 241, 106, 1979.

1-3 From Purves, D. (1994), *Neural Activity and the Growth of the Brain*, Cambridge University Press, Cambridge, England.

1-4 From Purves, D. (1994), *Neural Activity and the Growth of the Brain*, Cambridge University Press, Cambridge, England.

1-6 After Rakic, P., *Science*, 183, 425, 1974.

2-1 After Purves, D., and Lichtman, J. W. (1985), *Principles of Neural Development*, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA.

2-2 After Snider, W. D., *J. Neurosci.*, 8, 2628, 1988.

3-2 After Konishi, M., *Annu. Rev. Neurosci.*, 8, 125, 1985.

3-3 After Knudsen, E. I. (1999), in *Fundamental Neuroscience*, M. Zigmond *et al.*, eds., Academic Press, San Diego, p. 637.

3-4 After Knudsen, E. I. (1999), in *Fundamental Neuroscience*, M. Zigmond *et al.*, eds., Academic Press, San Diego, p. 637.

4-2 After Merzenich, M., and Jenkins, W. M., J. Hand Therapy, 6, 89, 1993.

4-3 After Ramachandran, V. S., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90, 10413, 1993.

4-10 After Wurtz, R. H., *et al.*, Sci. Am., 246, 124, 1982.

5-2 After Restak, R. (2001), *The Secret Life of the Brain*, Dana Press (New York) and Joseph Henry Press (Washington, D. C.).

6-1 After Strehler, B., *et al.*, *J. Theor. Biol.*, 33, 429, 1971.

译后记

本书阐述了近年来神经生物学研究中已取得的最新进展。在过去的50—100年间，神经科学领域取得了巨大的进步，让人们对人脑有了更为深刻的了解。我们都知道，先天的遗传决定着脑的发育，那么环境等非遗传因素在脑的早期发育中到底发挥了怎样的作用？我们是怎样产生和维持记忆的，神经元的可塑性是如何形成的？孩子的脑为什么比成人的脑可塑性更强，成人的脑中的神经元能否再生？遗传与行为之间究竟存在着怎样错综复杂的关系？脑的老化是一种疾病吗？本书就以上问题展开论述，对已知的事实和存在的争论进行阐述与评论，给读者带来新知与启迪。

本书分为三部分，分别从"发育中的脑""成人的脑"以及"老化的脑"三个方面展开，为读者准确而简洁地描绘了脑的发育进程。这种布局大体反映了学术界对于人脑研究的关注重点。了解脑的发育过程并运用这些知识来培养教育子孙后代，从而使他们具备最佳的能力，是21世纪的重要课题。近年来，随着人口老龄化进程的加剧以及与年龄相关的神经退行性疾病的发病率愈来愈高，老化的脑的研究也越来越受到重视。

本书整合了目前神经科学领域最新的研究成果，展示了学科研究的前沿。本书从动物研究与人类研究等多种角度来揭示人脑学习的客观规律，内容涵盖语言、学习、记忆等与人类学习密切相关的研究领域。本书借鉴了大量的动物研究来深入探讨人脑的学习机制与功能的发展，例如，通过研究鸟类鸣叫的神经生物学机制来进一步了解人类语言形成的机制，让我们了解许多现象的科学本质。但是本书并没有局限于阐述神经生物学的科学事实，而是通过鲜活的案例将神经生物学与人类行为紧密联系起来，揭示环境等后天因素对人脑产生的影响。"先天"还是"后天"这一主题贯穿了本书的始终，体现出遗传、环境与行为三者之间错综复杂的关系。本书向读者表明，神经生物学的研究可以为学习科学提供科学的依据，奠定坚实的基础。神经生物学日新月异的进展有助

于我们更深刻地了解人脑本身，从而更好地推动学习科学领域的发展。本书用简明平实的语言阐述了目前神经生物学的研究现状以及取得的成果，并中肯地指出了神经生物学基础研究的局限所在。因此本书为学习科学领域的研究者与兴趣爱好者了解相关的神经生物学知识提供了宝贵的资料来源。

为了将这部优秀的著作介绍给国内的读者，北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室将本书选入“脑与学习科学新视野”译丛，并精心组织了本书的翻译工作。在此要特别感谢北京师范大学认知神经科学和学习国家重点实验室的周加仙老师，她为本书的翻译与出版付出了巨大的努力和辛勤劳动。翻译分工如下：赵明，第一部分、第二部分、结论与思考、阅读材料和图表来源部分；李光艳，前言与第三部分；周加仙老师多次审读全文并进行了详细的修改，最后由董奇教授、周加仙老师审定全文并定稿。

最后需要说明的是，虽然译者非常认真仔细地翻译了各个章节，但由于时间紧迫、水平有限，翻译中的错误在所难免，敬请读者批评指正。

中国医学科学院协和药物研究所
赵　明　李光艳